VERSTÄNDLICHE WISSENSCHAFT

SECHZIGSTER BAND

VIRUS

VON

WOLFHARD WEIDEL



BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

SPRINGER-VERLAG

VIRUS

DIE GESCHICHTE VOM GEBORGTEN LEBEN

VON

WOLFHARD WEIDEL

DR. RER. NAT. ET MED.

DIREKTOR AM MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR BIOLOGIE
IN TÜBINGEN

1.–6. TAUSEND

MIT 27 ABBILDUNGEN



BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

SPRINGER-VERLAG

Herausgeber der Naturwissenschaftlichen Abteilung:
Prof. Dr. Karl v. Frisch, München

ISBN 978-3-642-53259-7 ISBN 978-3-642-53258-0 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-642-53258-0

Berlin · Göttingen · Heidelberg 1957
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1957

Herrn Professor Dr. Alfred Kühn

zum 70. Geburtstage in Verehrung gewidmet

Vorwort

Das Vorwort, obwohl selten gelesen, erfüllt die subjektiv wichtige Aufgabe, dem Autor für alle Fälle ein Alibi in der einen oder anderen Hinsicht zu verschaffen. Hier kann er zu verstehen geben, wie schwierig seine Aufgabe und wie klar bewußt ihm die Gefahr ist, die gesteckten Ziele zu verfehlen, um so seinen Kritikern den Wind aus den Segeln zu nehmen. Da das aber meist doch nichts nützt, möchte ich hier nichts weiter als wünschen, meinen Lesern einige unterhaltsame Stunden verschaffen und ihnen auf dem Umweg über die Behandlung eines aktuellen wissenschaftlichen Themas ein Gefühl dafür vermitteln zu können, daß wir bereits Zeugen einer neuen, überraschenden Erweiterung unseres Weltbildes sind, ohne es noch recht zu merken. Die Biologie gewinnt zur Zeit auf immer breiterer Front Anschluß an die exakten Naturwissenschaften, und damit werden plötzlich gerade die Grundlagen aller Lebenserscheinungen zum Objekt klarer Problemstellungen und ebenso zielbewußter wie sauberer experimenteller Methodik. Die Virusforschung hat an dieser Entwicklung einen kaum zu überschätzenden Anteil.

Auf Literaturangaben und die Nennung von Namen wurde im Text, einer gewissen Tradition dieser Buchreihe folgend, verzichtet. Wer tiefer in das dargestellte Wissensgebiet einzudringen wünscht, der sei auf die wenigen Literaturzitate im Abbildungsnachweis hingewiesen. Von dort aus findet man leicht weiter.

Zu großem Dank bin ich den Herren Prof. Dr. W. M. Stanley, Prof. Dr. R. Dulbecco, Prof. Dr. G. Schramm, Dr. R. C. Williams, Dr. E. Kellenberger, Dr. M. Sprössig und Dr. W. Schäfer für die Überlassung vorzüglicher Originalaufnahmen verpflichtet, vor allem aber meiner Frau für unermüdliche Hilfe bei der Fertigstellung des Manuskripts.

Tübingen, Februar 1956 **W. Weidel**

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

Was heißt und ist Virus? Im Gegensatz zu anderen Themen dieser Buchreihe scheint der Gegenstand des vorliegenden Bändchens, Virus, leider schon in diesem seinem Namen abschreckenden wissenschaftlichen Hochmut zu zeigen. Virus ist ein lateinisches Wort, von dem es übrigens keine legitime Mehrzahl gibt. Da man sie aber sprachlich unbedingt benötigt, muß man sich auf eine erträgliche Abwandlungsform einigen. Wir werden künftig von „den Viren" sprechen, und nicht von „Vira" oder gar „Virussen" — denn wer würde Organismussen den Vorzug vor Organismen geben! In der Einzahl aber muß es *das* Virus heißen und nicht *der* Virus.

Die wörtliche Übersetzung dieses lateinischen Wortes ist: Gift, Giftstoff. Doch wie so oft in der Wissenschaft, steckt im Fremdwort erheblich mehr und wesentlich Spezielleres an Bedeutung als in seiner Übertragung in unsere Umgangssprache. Ein wenig unangenehm ist nur, daß gerade in diesem Falle niemand kurz und bündig angeben könnte, welche wissenschaftlich klare und endgültige Bedeutung dem Worte „Virus" denn also anhaftet. Von meinen Lesern darin hart bedrängt, müßte ich mich notgedrungen in eine uneinnehmbare Festung zurückziehen und erklären: Virus ist das, wovon im folgenden die Rede sein wird. Damit soll nur von vornherein betont werden, wie sehr es einer Beleuchtung unseres Gegenstandes von vielen Seiten her bedarf, um ihn schließlich wenigstens in seinen Umrissen einigermaßen deutlich hervortreten zu lassen. Nach und nach wird jeder Leser selbst beurteilen können, warum es so schwierig ist, eine in jeder Beziehung treffende und knappe Definition des Virusbegriffes zu geben und somit geneigt sein, mir meine jetzigen Ausflüchte zu verzeihen.

Der Begriff Virus teilt seine mangelhafte Klarheit mit einem anderen Begriff, über den die Menschheit schon seit Jahrtausenden

sehr viel Schönes und Tiefes, aber wissenschaftlich leider ganz und gar Unbrauchbares gedacht und gesagt hat: mit dem Begriff „Leben". Diese Gemeinsamkeit ist durchaus kein Zufall, sondern beruht auf einer tieferen Wechselbeziehung. Wir werden bald sehen, daß uns derzeit nichts näher an die Rätsel der Lebensvorgänge — und auch an ihre Lösung! — heranzuführen vermag als die Viren und ihr eigenartiges Verhalten, das sie aufs engste mit Prozessen verknüpft, die ausschließlich in der kleinsten lebenden Einheit, der Zelle, ablaufen. Die Beschäftigung mit solchen Vorgängen muß daher einen erheblichen Teil unserer Betrachtungen ausmachen. Am Ende wird zwar vorläufig weder ein volles Verständnis des einen noch des anderen erreicht sein. Man kann vielmehr ruhig prophezeien, daß wir erst in dem Augenblick genau wissen werden, was Virus ist, da wir die Funktionen der lebenden Zelle vollständig überblicken können — und umgekehrt. Was sich jedoch erlangen läßt, das sind bestimmte, experimentell gut untermauerte gedankliche Grundlagen, die es immerhin schon ermöglichen, recht genau die Richtung abzuschätzen, in der weitere Erkenntnisse zu suchen sind. Erst damit lassen sich Zug um Zug wirklich konkrete und zielgerichtete Fragen an die Natur stellen, die überhaupt nur unter dieser Voraussetzung willfährig Antwort gibt, wie die Erfahrung lehrt.

Naturwissenschaftliche Methodik. Vieles wäre leichter, wenn man von den eben berührten Zusammenhängen ganz unmittelbar ein anschauliches Bild gewinnen könnte. Aber so wie der Weltenraum und seine Objekte dafür zu groß sind, so sind Zellen und Viren dafür zu klein. In allen solchen Fällen ist es bekanntlich die respekteinflößende Sache der Wissenschaft, Wege zu ersinnen, die *indirekt* zum gewünschten Ziel führen. Das *Prinzip* des indirekten Weges ist grundsätzlich einfach, leicht verständlich und stets dasselbe: Unzugängliches muß in eine logische Abhängigkeit von etwas Zugänglichem gebracht werden. Dann wird zunächst dieser zugängliche „Effekt" betrachtet oder gemessen, und darauf das darin verborgene, eigentlich gesuchte Ergebnis rückwärts daraus erschlossen.

In der Praxis ist das oft ein mühseliges, die Geduld und Denkfähigkeit auf harte Proben stellendes Unterfangen. Doch braucht uns dies hier nicht mit besonderer Besorgnis zu erfüllen, da es vor

allem um anschauliche Antworten auf anschauliche Fragen gehen soll. Dazwischenliegende Unanschaulichkeiten mögen geflissentlich übersehen werden, wenn sie anfangen, allzu unbescheidene Ansprüche zu stellen. Nur sollte man sich stets bewußt bleiben, daß selbst so einfache Dinge wie etwa Gewichtsbestimmungen sofort zum Problem werden, wenn sie in Bereiche fallen, die unsere menschlichen Größenordnungen erheblich nach oben oder unten überschreiten. Niemand könnte es z. B. fertigbringen, ein winziges, auch für das stärkste Lichtmikroskop noch unsichtbares Materieteilchen mit Hilfe einer Waage zu wägen. Trotzdem ließen sich solche minimalen Gewichte, z. B. von Virusteilchen, ermitteln, als jemand auf den Gedanken kam, die Sinkgeschwindigkeit derartiger unwägbarer Partikelchen in einer Zentrifuge zu messen, was nicht allzu schwierig ist. Weil nämlich diese Sinkgeschwindigkeit in einem klaren, logischen und quantitativen Zusammenhang mit dem Teilchengewicht steht, gestattet sie dessen Berechnung. Das so durch einen Schuß um mehrere Ecken herum zur Strecke gebrachte Resultat ist grundsätzlich genau so zuverlässig als wäre es unmittelbar auf der Waage erhalten worden. Freilich ist der apparative Aufwand bei der indirekten Methode der Gewichtsbestimmung, wie bei vielen anderen indirekten Methoden, beträchtlich, und der Kaufmann darf sich glücklich schätzen, daß er zur Bedienung seiner Kunden einer Ultrazentrifuge entraten kann, um ihnen gutes Gewicht zuzumessen. Der Wissenschaftler im Labor ist wahrhaftig ebenso glücklich über jede mögliche Vereinfachung seiner Arbeit, denn seine komplizierten Apparaturen sind ihm niemals Selbstzweck, wie mancher Laie denken mag, sondern dienen ihm allein zur Beantwortung oft sehr einfacher Fragen, wie am oben gewählten Beispiel zu sehen war.

Diese kurze Werbung für verständnisvollen Respekt vor der Laboratoriumswissenschaft scheint doch wohl angebracht, weil unser Thema ohne die letztere vollkommen unzugänglich bliebe, und weil viele Menschen ihr gegenüber einen als solchen zwar löblichen, aber leider ganz und gar verständnis*losen* Respekt zeigen, der sich gern in die Worte kleidet: „das ist mir zu hoch!“ Dadurch wird ganz unnötig eine Kluft aufgerissen zwischen den sogenannten höheren Sphären, in denen der Wissenschaftler

wandelt, und der gewohnten alltäglichen Gedankenwelt. Tatsächlich nimmt auch die Gedankenwelt der Wissenschaft ihren Ausgang stets von ganz alltäglichen Fragestellungen. Ihre Besonderheit beruht allein darauf, daß der Naturwissenschaftler es fertigbringt und fertigbringen muß, eine Menge an sich ganz einfacher Gedanken und Tatsachen in quantitative Beziehungen zu setzen, obwohl sie auf den ersten Blick oft nicht einmal qualitativ miteinander zu tun zu haben scheinen. So entsteht auch auf vollkommen neu erschlossenen Gebieten sehr rasch ein dichtes Netz begrifflicher Verknüpfungen, das aber niemandem mehr einen heillosen Schrecken einzujagen vermag, der sich an das einfache Grundprinzip seiner Entstehung erinnert.

Entdeckung der Viren. Bereits das erstmalige Auftauchen der Viren im Gesichtskreis menschlicher Erfahrungen bietet einen typischen Paradefall für den fast unaufhörlichen Zwang zur indirekten Schlußweise, den sie auf jeden ausüben, der sich mit ihnen beschäftigt. Sie wurden keineswegs als solche entdeckt, wie etwa irgendwelche bisher unbekannten Insekten, sondern machten allein durch ihre *Wirkungen* auf sich aufmerksam. Jahrzehntelang blieben sie vollkommen unsichtbar, und es gelang trotzdem, sehr viel über sie in Erfahrung zu bringen, oft sogar ihre äußere Gestalt! Die zunächst hervorstechendste Eigenschaft, die ihnen auch den Namen gab, war ihre „Giftigkeit“ für bestimmte höhere Organismen — Pflanzen oder Tiere —, die durch sie krank gemacht werden. Das allein ist aber noch nichts Besonderes, denn es gibt viele Stoffe, die als Gifte wirken. Doch gibt es sonst kein Gift, das mit den Viren die merkwürdige Eigenschaft teilt, an Menge zuzunehmen, wenn man es verdünnt. Nimmt man z. B. eine winzige Spur vom Saft einer virusvergifteten Tabakpflanze und reibt damit das Blatt einer gesunden ein, so erkrankt sie sehr bald ebenfalls an den für diese Virusvergiftung typischen Zeichen der sogenannten Mosaikkrankheit (Abb. 1). Ihr Saft enthält jetzt ein paar millionenmal mehr von dem krankmachenden Gift als je mit ihr in Berührung kam, und man könnte damit eine entsprechende Anzahl weiterer Pflanzen ins Unglück stürzen, mit deren Saft wiederum millionenmal mehr und so fort.

Natürlich wird der kritische Beobachter hier einwenden, dies alles sei doch charakteristisch für eine Infektion mit schädlichen

Bakterien, denen eine beliebige Verdünnung über zahllose Wirtsorganismen hinweg gar nichts ausmachen würde, weil sie in ihnen



Abb. 1a. Gesunde Tabakpflanze



Abb 1b. Tabakpflanze, mit Mosaikvirus („Gelbstamm") infiziert

immer wieder rasch zu hellen Haufen heranwachsen könnten. Der Einwand ist berechtigt, und so hat man es sich zuerst auch vorgestellt.

Doch dann kam jemand aus wer weiß welchen Gründen darauf, den krankmachenden Tabaksaft einmal durch ein Filter zu pressen, dessen Poren so eng waren, daß mit Sicherheit kein richtiges Bakterium hätte hindurchschlüpfen können. Und siehe da, der Saft hatte dadurch nichts von seiner gefährlichen Wirkung eingebüßt! Was sollte man jetzt von der ganzen Sache halten?

Der Mann, der dies Experiment als erster mit Verständnis für seine Bedeutung ausführte — das war vor mehr als 50 Jahren — fühlte sich zwar sicher in Bezug darauf, daß Bakterien als Krankheitserreger in seinen Saftfiltraten nicht in Betracht kamen. Doch ganz unumwunden eine darin gelöste, zur selbständigen Vermehrung fähige chemische Substanz von giftiger Wirkung als Erklärung vorzuschlagen, das wagte er denn doch nicht. So zog er sich auf eine Weise aus der Affäre, die recht spassig wirkt, aber auch heute noch nicht ganz ausgestorben ist: er gab dem Ding einen wohlklingenden Namen und überließ es jedem, sich das Seine dabei zu denken. Der Name, auf den er verfiel, war „contagium vivum fluidum", was auf Deutsch „lebender, flüssiger Ansteckungsstoff" heißt. Wahrhaftig eine höchst diplomatische Ausdrucksweise! Das Fatale an solchen Namengebungen ist nur, daß sie sehr oft geeignet sind, weitere, zu neuen Experimenten führende Fragestellungen abzuschneiden und an ihrer Stelle endlosen, ebenso gelehrten wie fruchtlosen Diksussionen Tür und Tor zu öffnen.

Eine solche Entwicklung wurde zwar im vorliegenden Falle vermieden, doch stellten sich tiefere Einsichten trotzdem für längere Zeit nicht ein, vielleicht gerade deshalb, weil sehr bald andere Beispiele dafür gefunden wurden, daß ein ansteckendes Etwas durch Bakterienfilter nicht abzufangen war. Es mag hier nur die Maul- und Klauenseuche erwähnt werden, für deren „Gift" ein solcher Befund nahezu gleichzeitig mit dem entsprechenden bei der Mosaikkrankheit des Tabaks erhoben wurde. So gewöhnte man sich zu schnell an solche Beobachtungen und einigte sich schließlich auf den unverbindlichen Namen Virus für „filtrierbare" Krankheitserreger. Die Filtrierbarkeit wurde sehr bald zum hauptsächlichsten Argument für die Verleihung dieser Bezeichnung, und die noch kaum angeschnittene Frage nach der Belebtheit oder Unbelebtheit eines Virus hatte keinerlei

Gelegenheit, weiter hervorzutreten. Warum sollte es nicht Mikroorganismen geben, die noch viel kleiner als Bakterien sind? So blieben die Viren lange Zeit in der Obhut der Bakteriologen, die sie nicht sehr liebten, weil es ihnen nicht anzugewöhnen war, auf künstlichen Nährböden zu wachsen. Eine Vermehrung trat nur in lebenden Organismen oder wenigstens Zellgeweben ein, und diese experimentell unerfreuliche Tatsache wurde zum weiteren

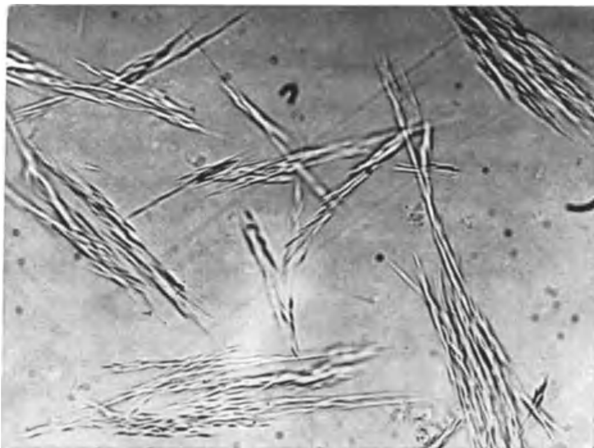


Abb. 2. Kristallnädelchen von Tabakmosaikvirus. Vergr. etwa 500fach. Jedes Nädelchen besteht aus Abertausenden von stäbchenförmigen Virusteilchen, die bei dieser schwachen Vergrößerung unsichtbar bleiben

Kriterium dafür, ob ein durch seine Wirkungen nachgewiesener Krankheitserreger in die Gruppe der Viren einzureihen war oder nicht.

Sensation. Wirklichen Grund zur Aufregung gab es erst, als vor nunmehr 20 Jahren ein Chemiker eine Entdeckung machte, die einer Auffassung der Viren als echte, lebende Mikroorganismen strikt zu widersprechen schien. Dieser Chemiker hatte sich nämlich noch einmal jenen infektiösen Tabaksaft vorgenommen, von dem schon die Rede war, und nach einer gar nicht so umständlichen Behandlung Kriställchen daraus isoliert, die offenbar nicht mehr und nicht weniger darstellten als „das Tabakmosaikvirus" (Abb. 2). Die Lösung einer winzigen Menge dieser Kriställchen

in Wasser erwies sich als ebenso ansteckend für gesunde Tabakpflanzen wie der frische Saft an der Mosaikkrankheit bereits dahinsiechender Pflanzen.

Ließ sich jetzt noch daran zweifeln, daß der Erreger dieser Viruskrankheit in Wahrheit nur ein unbelebter, chemischer Stoff war, kristallisierbar wie Kochsalz und trotzdem imstande, sich in der Tabakpflanze zu deren Schaden unbeschränkt zu vermehren? So schwer es aus „weltanschaulichen" Gründen fiel — man war zunächst wenig zu solchen Zweifeln geneigt, besonders, weil bald noch weitere Virusarten kristallisiert erhalten werden konnten. Nach und nach stellte sich jedoch heraus, daß diese Argumente doch nicht ganz so stichhaltig sind, wie sie auf den ersten Blick erscheinen mögen. Aber wenn man sie ein wenig modifiziert und ihre allzu kahle Blöße mit weiterem Tatsachenmaterial bedeckt, geben sie einen ganz passablen Kern für eine zutreffende Vorstellung von dem ab, was man Virus nennt. Viel wichtiger als dies war aber vorerst die Sensation, die durch die „lebenden Kristalle" erregt wurde, denn jetzt fingen mehr und mehr von jenen unheimlichen Leuten, die sich Chemiker und Physiker nennen, an, sich für Viren zu interessieren. Dadurch, daß plötzlich aus Ultra-Mikroorganismen kristallisierbare Substanzen geworden waren, bot sich für ihre Methodik und Denkweise hier ein ganz neues Betätigungsfeld von unabsehbarer Ausdehnung.

Kristalle sind bekanntlich aus kleineren Teilchen aufgebaut, die sich in großer Zahl wunderbar regelmäßig zusammengelagert haben. In einem Viruskristall sind diese kleineren Teilchen — in erster Näherung — alle identisch, und jedes von ihnen stellt ein sogenanntes Molekül dar, also ein Virusmolekül (Abb. 3). Jedes dieser Moleküle hinwiederum setzt sich aus einer riesigen Zahl verschiedener Atome (Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff u. a.) zusammen, die alle sehr viel fester aneinanderhängen als die einzelnen Virusmoleküle untereinander im Kristall, weshalb sie sich nicht voneinander trennen, wenn man den Kristall in Wasser auflöst. Dabei machen sich nur die *ganzen* Moleküle selbständig und gehen ihre eigenen Wege.

Schon die ersten Experimente mit Viruskristallen machten es äußerst wahrscheinlich, daß ein einziges solches Virusmolekül

genügt, wenn es in den passenden Organismus hineingelangt, um hier eine Vermehrungslawine auszulösen, in der Millionen weiterer, gleichartiger Moleküle entstehen. Das eben war das Unerhörte, und man mußte sich fragen, wie so etwas überhaupt möglich sein konnte. Ließ sich diese merkwürdige Fähigkeit zur Selbstvermehrung oder „identischen Autoreduplikation" irgendwie aus

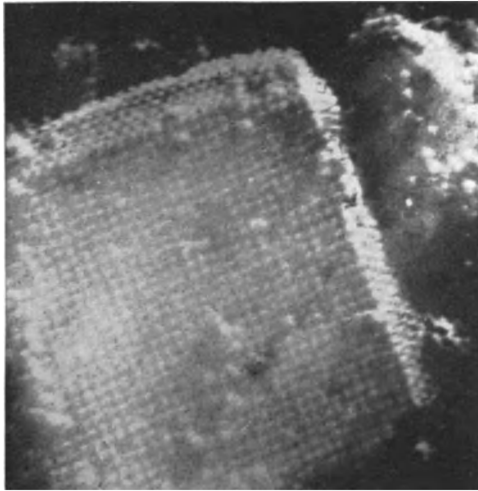


Abb. 3. Würfelförmiger Kristall des Tabaknekrosevirus unter dem Elektronenmikroskop. Man erkennt bei dieser enormen Vergrößerung (etwa 50000fach) die einzelnen, in diesem Falle kugelförmigen Virusteilchen, die sich in regelmäßiger Anordnung zusammengelagert haben, um so den Kristall zu bilden

der Feinstruktur des Virusmoleküls nach physikalischen oder chemischen Gesetzen erklären?

Besonderes Gewicht erhielt dieses Problem noch dadurch, daß man sich schon lange genötigt glaubte, auch bei ganz normalen Bestandteilen *jeder* lebenden Zelle jene rätselhafte Eigenschaft vorauszusetzen, vor allem bei den Erbfaktoren oder Genen, die man sich mit einigem Grund ebenfalls als selbstvermehrungsfähige Riesenmoleküle vorstellte. Da man aber niemals hoffen konnte, sie als reine Substanzen in die Hände zu bekommen, blieb das alles bis zur Entdeckung der Kristallisierbarkeit von

Viren bloße Spekulation. Hier hatte man endlich solche selbstvermehrungsfähigen Riesenmoleküle, gesäubert von Verunreinigungen, zur Verfügung, konnte ihrem Aufbau mit dem ganzen Arsenal exakter Laboratoriumsmethoden zuleiberücken und auch hoffen, ihren Weg im lebenden Organismus und die Wirkungen, die sie hier entfalten, lückenlos zu verfolgen.

Um aber verstehen zu können, warum bei alledem die Suche nach dem *Vermehrungsmechanismus* so sehr im Vordergrunde des Interesses steht, gilt es jetzt, den Begriff „Vermehrung" etwas näher anzusehen und sich dabei klar zu machen, welche Schlüsselstellung er einnimmt, wenn es um ein rationales Verständnis nicht nur des Virus, sondern der Lebensvorgänge überhaupt geht.

II. Betrachtungen zum Begriff „Vermehrung"

„Mechanismus" oder „Wesen"? Vielleicht wird sich mancher Leser an dem Wort „Mechanismus" stoßen, das am Schluß des vorhergehenden Kapitels im Zusammenhang mit den Problemen gebraucht wurde, die uns die Lebensvorgänge aufgeben. Sind wir denn nicht längst — und ganz besonders da, wo es sich um die Enträtselung der Lebenserscheinungen handelt — über primitive mechanistische Vorstellungen hinausgelangt?

Hierauf läßt sich nur mit der Gegenfrage antworten: Was berechtigt denn eigentlich zu der landläufigen, aber höchst oberflächlichen Verkoppelung der beiden Eigenschaftswörter „mechanistisch" und „primitiv"? Es ist doch immerhin auffallend, daß jeder sich über eine mechanistische Denkweise turmhoch erhaben fühlende Durchschnittsphilosoph, wenn er seine Gedanken über Gott und die Welt mitteilt, stets einer viel größeren, zu verständnisvoller Zustimmung bereiten Zuhörerschaft sicher sein darf als jemand, der naturwissenschaftliche Erkenntnisse vermitteln möchte. Es muß also auf jeden Fall leichter sein, den Ausführungen des ersteren zu folgen — oder könnte man wohl im Ernst behaupten, daß die Zahl beifallspendender Zuhörer ein verläßliches Maß für die Höhe der geistigen Ansprüche abgibt, die das Vorgetragene stellt? Der Naturwissenschaftler aber hat es einzig und allein deshalb so schwer, sich verständlich zu machen und

mehr als — fast unwillige — Verwunderung zu erregen, weil er stets auf dem gründlichen Durchdenken mehr oder weniger komplizierter Mechanismen bestehen muß. Er kann nur das als erklärt und verstanden gelten lassen, was sich restlos auf ein Zusammenspiel objektiv erfaßbarer Faktoren zurückführen läßt, also auf einen Mechanismus. Ein solcher läßt sich aber im Grunde immer nur ganz oder gar nicht begreifen und stellt daher auch bei denen, die ihn nur nach-denken wollen, ein gewisses Minimum an intellektuellen Anforderungen. Einem Mechanismus gegenüber sind „Deutung" und „Gesamtschau" offensichtlich fehl am Platze. Deshalb gibt sich bekanntlich der schlechte Automechaniker durch wortreiche, doch nur für den Sonntagsfahrer überzeugend klingende „Erklärungen" für ungebesserte Störungen zu erkennen! Erklärungen solcher Art gehören aber in die Klasse der Scheinerklärungen, die auf listige oder einfältige Weise gerade den springenden Punkt umgehen und deshalb ohne alle realen Konsequenzen bleiben, auch wenn sich noch so angenehm in ihnen schwelgen läßt. Daß dies nicht selten möglich ist, z. B. unter Voranstellung rein ästhetischer Gesichtspunkte beim Entwurf weltanschaulicher Gemälde, kann natürlich nicht geleugnet werden.

Freilich muß man beachten, daß die Naturwissenschaften es nicht nur mit Mechanismen zu tun haben, die „mit Hebeln und mit Schrauben" arbeiten. Es kommen ebenso gut, um nur ein paar zu nennen, chemische, elektrische, selektionistische, ja manchmal sogar rein mathematische „Mechanismen" in Betracht. Ein solcher mathematischer Mechanismus findet seinen Ausdruck z. B. in der logischen Struktur einer bestimmten Formel, die das Verhalten von Atomen korrekt beschreibt, denen mit anschaulichen Modellen nicht beizukommen ist.

Fragen wir also zum Schluß dieses kleinen Diskurses über die mechanistischen Prinzipien der Naturwissenschaften noch einmal: ist es wirklich „primitiv", über Generationen hinweg im Laboratorium mühevoll Beobachtung auf Beobachtung zu häufen, um schließlich — noch stets mit Erfolg und ohne je ein Ergebnis leichtsinnig vorwegzunehmen — aus ihnen mit großem Scharfsinn auf die zugrundeliegenden Mechanismen zu schließen, die dann wiederum jede Einzelbeobachtung als logische,

unvermeidliche Folge ihrer charakteristischen inneren Struktur verständlich werden lassen? Es will uns doch scheinen, daß diese Art, zu Erkenntnissen über uns und unsere Welt zu gelangen, mehr Respekt vor dem wunderbaren Gewebe des Mikro- und Makrokosmos verrät als jede noch so tiefsinnige, eigentlich aber doch im wahrsten Wortsinne leichtfertige, rein „philosophische" Ausdeutung einiger meist allzu magerer „Erfahrungstatsachen".

Zwei Vermehrungsschemata. Da ich also meinen Lesern ganz offensichtlich eine Beschäftigung mit Mechanismen nicht ersparen kann, stürzen wir uns am besten gleich mitten hinein und fragen nach den hervorstechendsten Eigenschaften lebender Zellen und den für diese Eigenschaften verantwortlich zu machenden Mechanismen, so weit sie bisher durchschaut werden konnten. Daß wir die wichtigsten Lebensprozesse an der einzelnen (möglichst autonomen) Zelle und nicht an vielzelligen Organismen studieren und darlegen wollen, hat mehrere, z. T. auf der Hand liegende Gründe. Einer der zwingendsten ist der, daß die uns vor allem interessierende Virusvermehrung sich im Inneren von Zellen und nirgends sonst abspielt.

Die Bakterienzelle ist ein ausgezeichnetes Beispiel für unseren Zweck. Bringt man sie in eine geeignete Umgebung, so vermehrt sie sich rapide, wie wir oft zu unserem Schaden feststellen müssen, d. h. sie nimmt zunächst an Masse zu, teilt sich sodann in zwei Tochterzellen, und diese wiederholen jede für sich den gleichen Vorgang, bis aus einer Zelle über 2, 4, 8, 16, 32 und so fort schließlich Milliarden geworden sind. In jeder Generation, oder in gleichen Zeitabständen, was hier wichtiger ist, wird also die Zellzahl immer wieder verdoppelt. Eine solche Vermehrungsweise nennt man „geometrisch".

Eine ganz andere Vermehrungsweise hingegen gilt z. B. für die Arbeiterinnen eines Bienenstaates. Hier legt die Königin in gleichen Zeitabständen immer nur *ein* Ei, aus dem nur *eine* Arbeiterin werden kann, die ihrerseits das Eierlegen nicht gelernt hat. Die Zahl der Arbeiterinnen im Staat wächst daher in gleichen Zeitabständen um immer den gleichen Betrag, und eine solche Vermehrungsweise nennt man „arithmetisch". Diese beiden Vermehrungstypen müssen wir uns merken, denn sie werden uns später noch sehr beschäftigen.

Zwar wissen wir nun, nach welchem *Schema* Vermehrungen ablaufen können, aber das sagt uns noch nichts darüber, welche „treibende Kraft“ hinter einem biologischen Vermehrungsprozeß steht. Sollen wir uns etwa mit der Scheinerklärung begnügen, das sei eben die Lebenskraft? Dann könnte ebenso gut ein Student der Wirtschaftswissenschaften mit der Auskunft zufrieden sein, der Zinsfuß sei die treibende Kraft für die Vermehrung eines Bankkontos!

Wir wissen natürlich, daß Zinsen schließlich immer nur durch irgendwo geleistete Arbeit, durch Energie- und Güterumsätze einkommen. Das Gleiche gilt aber auch für die „Zinsen“, die eine Bakterienzelle in Gestalt ihrer Milliarden von Tochterzellen einbringt, die übrigens gewissermaßen alle zum Kapital geschlagen werden, also Zinseszins tragen (geometrischer Vermehrungstyp, s. o.!) Auch hier ist die treibende Kraft in Energie- und Stoffumsätzen zu suchen. In beiden Fällen kann man nun, wenn man will, den Einzelheiten über Umfang und Qualität der verrichteten Arbeiten und vollzogenen Umsätze, über ihr Wie, Wann und Wo nachgehen, um so, und nur so, ein erschöpfendes Bild des Zusammenwirkens aller der Faktoren zu gewinnen, die einerseits die Kapitalanhäufungen in den Banken, andererseits die Zellanhäufungen im Kulturröhrchen des Bakteriologen bewirken und regulieren. Dies letztere ist jetzt unser Anliegen.

Fließbandfabrikation. Manche stofflichen Umsetzungen, die von Zellen vollzogen werden können, kennt man schon recht lange, z. B. die Vergärung von Zucker zu Alkohol und Kohlensäure durch Hefezellen. PASTEUR, der diese Entdeckung machte, hielt die alkoholische Gärung für eine „Lebensfunktion“ der Hefezelle. Er, der Meister sauberer Experimente und scharfsinniger Schlüsse, begnügte sich merkwürdigerweise für sein Teil mit dieser typischen Scheinerklärung, ohne das Bedürfnis zu empfinden, mit weiteren Forschungen eine so willkürlich aufgerichtete Barriere zu durchbrechen. Dem Denken — oder besser: den Gefühlen — seiner Zeitgenossen kam er damit allerdings sehr entgegen, und deshalb verursachte ein sehr einfaches Experiment, das zwei Jahre nach seinem Tode gemacht wurde, eine in gar keinem Verhältnis zu der damit verbundenen Leistung stehende Sensation: es war gelungen, mit einem aus Hefezellen

hergestellten *zellfreien Preßsaft* Zucker zu Alkohol und Kohlensäure zu vergären!

Wir erinnern uns hier einer ähnlichen Sensation anläßlich der Entdeckung der Kristallisierbarkeit des Tabakmosaikvirus. Offenbar kommt es zu Sensationen solcher Art immer, wenn vorgefaßte Meinungen, die fest im allgemeinen Bewußtsein verankert sind, durch Tatsachen umgestoßen werden. So wird es noch manche derartige Sensation geben, denn der vorgefaßten Meinungen sind noch viele.

Der zuckervergärende Hefesaft gab den Anstoß zum nach und nach immer erfolgreicheren Eindringen in die chemischen Mechanismen lebender Zellen. Viren gaben später einen neuen Anstoß in der gleichen Richtung, aber gewissermaßen auf einer höheren Ebene, wie wir schon einmal andeuteten und später noch genauer sehen werden. Da also der Hefesaft eine wohlbekannte chemische Substanz, nämlich Zucker, in andere, ebenso gut bekannte chemische Stoffe, nämlich Alkohol und Kohlendioxyd umzuwandeln vermochte, war anzunehmen, daß in ihm etwas enthalten sei, das diese Umwandlung bewirkte. Die mysteriöse Lebenskraft kam glücklicherweise — denn sonst hätte man sich um weitere Aufklärung wieder nicht bemüht — hier nicht mehr in Betracht, selbst nicht für ihre eingefleischtesten Anhänger. Daß diese Kraft noch in eine Flüssigkeit zu bannen sein sollte, die sonst keinerlei Lebenszeichen mehr von sich gab, hätte sie vermutlich in den Augen ihrer Verteidiger zu sehr herabgewürdigt. Nun konnten also nur noch diejenigen weiterhelfen, die nach Ansicht der „Vitalisten" respektlos genug waren, um handfesten, mechanistischen Vorstellungen zu huldigen, sogar dem Lebendigen gegenüber. Nach mechanistischer Auffassung mußte der Hefesaft und somit auch die lebende Hefezelle, aus der er stammt, *Stoffe* enthalten, die mit Zucker irgendwie chemisch reagieren und dadurch seine Spaltung herbeiführen. Also galt es, diese spaltenden Stoffe oder „Enzyme", wie man sie nannte, aus dem Saft zu isolieren, um sie näher untersuchen zu können.

Die Aufgabe war weit, weit schwieriger als zunächst angenommen und wurde erst vor ein paar Jahren endgültig gelöst. Das hatte zwei Gründe: erstens waren diese gesuchten Stoffe bzw. Enzyme sehr empfindlich, so daß erst besondere Methoden

entwickelt werden mußten, um sie bei den Reinigungsversuchen nicht zu zerstören oder unwirksam zu machen. Die nötige Verfeinerung der Experimentierkunst brauchte viel Zeit. Zweitens aber stellte es sich heraus, daß eine unerwartet große Zahl in ihrem chemischen Aufbau und vor allem in ihrer chemischen Wirkung ganz verschiedener Enzyme und Hilfssubstanzen im Hefesaft vorhanden war, die alle zusammenarbeiten mußten, damit Zucker in Alkohol und Kohlendioxyd gespalten werden konnte. Das geschieht nämlich nicht auf einen Ruck, wie man anfänglich dachte, sondern nur Schritt für Schritt über viele chemische Zwischenstufen, die der Zucker durchlaufen muß, bis schließlich die beiden Endprodukte aus ihm geworden sind. Jede Zwischenumwandlung aber erfordert ein besonderes Enzym, so wie jeder Handgriff beim Zusammenbau eines Autos am Fließband einen besonderen Arbeiter erfordert. Wenn er ausfällt und nicht ersetzt werden kann, dann verlassen bei dieser Art der Arbeitsteilung auch keine Autos mehr — als Endprodukte — die Fabrik.

Man kann sich vorstellen, welcher Aufwand an Mühe und an unerhörter Geschicklichkeit dazugehörte, bis dieses chemische Fließband, das im Hefesaft bzw. in der Hefezelle am Zucker herumarbeitet, in allen Einzelheiten rekonstruiert war, wenn man hört, daß ein rundes Dutzend verschiedener Enzyme sich an dieser Arbeit beteiligt. Sie sind übrigens durchweg Eiweißstoffe und deshalb so empfindlich. Heutzutage aber kann man sie, jedes für sich, in reiner Form gewinnen, in Flaschen füllen und in den Schrank stellen. Mischt man sie wieder zusammen und fügt Zuckerlösung hinzu, dann beginnt sofort dessen Umwandlung in Alkohol und Kohlensäure.

Das Bild vom Fließband gibt in der Tat recht anschaulich wieder, was chemisch in der Zelle geschieht, wenn sie aufgenommene Stoffe abbaut, umbaut oder andere daraus aufbaut. Stets werden diese Umwandlungen, wie man heute auf Grund unzähliger experimenteller Studien weiß, Schritt für Schritt auf solchen chemischen Fließbändern vollzogen, die bereits fix und fertig in der Zelle „montiert" sind, wohlbesetzt mit „Arbeitern" in Gestalt der verschiedensten Typen von Enzymmolekülen, von denen jede Sorte einen bestimmten chemischen „Handgriff" vollzieht: nur diesen, keinen anderen. Dessen Vollzug verändert

das Enzymmolekül nicht bleibend. Man könnte ja denken, als chemischer Stoff könnte es die von ihm verlangte chemische Umwandlung eines in der Zellflüssigkeit dahertreibenden anderen Stoffes, auf den es spezifisch eingestellt ist, nur bewirken, indem es chemisch mit ihm reagiert und sich so gleichfalls zwangsläufig verändert. Das tut es auch für einen Augenblick, aber wenn die Reaktion im Bruchteil des Bruchteils einer Sekunde zu Ende ist, dann ist nur der eine Partner dieser Reaktion in einen neuen Stoff verwandelt. Der andere, das Enzymteilchen, geht wie Phönix aus der Asche völlig unversehrt daraus hervor und kann den gleichen Vorgang mit neuen „Arbeitsstücken" sofort wiederholen. Ein menschlicher Arbeiter am mechanischen Fließband wird ja zum Glück auch nicht in das Auto eingebaut oder auch nur bei der Ausführung seines sich ewig wiederholenden Handgriffs beschädigt — wenigstens nicht, wenn er aufpaßt. Sonst wäre das eine teure und unpraktische Angelegenheit, die sich weder Ford noch die Zelle leisten könnten.

Jedes Enzym wirkt also, wie man sagt, als „Katalysator" einer bestimmten chemischen Umwandlung, die von selbst nicht ablaufen würde, d. h. es ermöglicht sie, ohne endgültig in sie einbezogen zu werden. Die chemische Industrie benutzt solche Katalysatoren ebenfalls, z. B. für die Herstellung von Stickstoffdünger aus der Luft oder die Umwandlung von Kohle in Benzin. Nur handelt es sich bei den technischen Katalysatoren meist nicht um Eiweißstoffe, sondern um sehr viel widerstandsfähigere chemische Verbindungen.

Wir wissen nun also, auf welche Weise eine Zelle irgendwelche Stoffe, die sie aus ihrer Umgebung aufnimmt, behandelt, um aus ihnen andere zu machen. Der Zweck ihrer chemischen Anstrengungen liegt in den meisten Fällen auf der Hand: wenn sie wächst und sich teilt, bedeutet das ja nichts anderes, als daß sie weitere Mengen von allen den Enzymen und sonstigen Stoffen, aus denen sie selbst besteht, neu herstellt. Da sie aber fast nichts davon unter den chemischen Substanzen ihrer Umgebung fertig vorfindet, bleibt ihr nur der Ausweg, aus den vorgefundenen Stoffen, soweit sie für sie „Nährstoffe" sind, d. h. verarbeitet werden können, auf chemischem Wege das Material aufzubauen, aus dem sie selbst sich zusammensetzt. Dazu aber dienen ihre

chemischen Fließbänder. Besonders die Zellen von Mikroorganismen haben es in dieser Kunst oft sehr weit gebracht. Aus einer wässerigen Lösung, die nur ein paar Salze und eine kohlenstoffhaltige Verbindung, z. B. Glyzerin, enthält, vermögen sie die kompliziertesten chemischen Moleküle für die Aufrechterhaltung und Vermehrung ihres eigenen Bestandes herzustellen.

Energiegewinnung. Doch wie soll man jene Fälle verstehen, in denen die Zelle schließlich scheinbar nichts anderes erreicht als mit umfangreicher Fließbandarbeit ein Produkt herzustellen, das sich für sie als unbrauchbar erweist und deshalb einfach ausgeschieden wird? Die Hefezelle z. B., die mit ihrer Alkoholfabrikation doch überhaupt den ersten Hinweis auf die chemischen Methoden lebender Gebilde lieferte, kann mit dem von ihr produzierten Alkohol gar nichts anfangen. Wozu dient also der Aufwand, den sie hier mit der Bereitstellung eines besonderen und, wie man sah, nicht gerade einfachen Fließbandes treibt? Will sie sich nur mit dem Produkt ihrer privaten Schwarzbrennerei betrinken? Nun, das tut sie tatsächlich, wenn sie Gelegenheit dazu hat, und zwar so sinnlos, daß sie den Rausch oft nicht überlebt. Doch geschieht es eigentlich unfreiwillig und kann kaum der Hauptzweck ihrer beträchtlichen Aufwendungen zur Gewinnung von Alkohol sein. Es ist auch nicht der Hauptzweck, sondern es steckt etwas viel Wunderbareres dahinter.

Um das zu verstehen, müssen wir uns klar machen, wessen es — außer Ziegelsteinen, Mörtel und Balken — noch bedarf, wenn man z. B. ein Haus bauen will. Die Antwort wurde schon in einem der ersten Abschnitte dieses Kapitels andeutend vorweggenommen: es muß beim Hausbau ja auch Arbeit geleistet werden, und dazu braucht man Vorräte an Energie (Frühstücksbrote für die Arbeiter, elektrischen Strom oder Benzin für Betonmischmaschinen, Aufzüge usw.). Die Zelle befindet sich in derselben Lage, wenn sie ihr Haus, mit dem sie übrigens in jeder Beziehung identisch ist, erweitern, d. h. wachsen und sich vermehren will, Auch das geht nicht ohne Arbeitsaufwand vonstatten, und dafür muß die Zelle eine Energiequelle erschließen.

Für sie als ingeniöse Chemikerin ist es natürlich das Nächstliegende, *chemische* Energiequellen anzubohren. Das aber tut sie mit besonderen, nur diesem Zweck dienenden chemischen

Fließbändern, deren augenscheinliche Endprodukte zwar schließlich für sie unbrauchbar werden, wie der Alkohol und die Kohlensäure für die Hefezelle. Aber bei diesem Fließbandtyp kommt es eben, im Gegensatz zu dem *aufbauenden* Typ, nicht auf das *chemische* Endprodukt an. Es handelt sich vielmehr um einen *abbauenden* Typ, dessen Mechanismus sich einer angebotenen chemischen Substanz, z. B. des Zuckers bemächtigt, um durch chemische Umwandlungen Energie, also ein *physikalisches* Nutzungsprodukt, daraus zu gewinnen.

Daß chemische Umwandlungen Energie liefern können, ist wohl zu allgemein bekannt, als daß näher darauf eingegangen werden müßte. Die im täglichen Leben am häufigsten zur Energiegewinnung herangezogene chemische Umwandlung ist die Verbrennung, d. h. ein Vorgang, bei dem Luftsauerstoff unter Wärmeentwicklung (aber nicht notwendigerweise unter Feuererscheinung!) mit einer „brennbaren Substanz" reagiert. Lebende Zellen machen von dieser Möglichkeit zur Energiegewinnung zwar ebenfalls sehr häufig Gebrauch, denn von allen ihnen zugänglichen, energiespendenden chemischen Prozessen liefert dieser Vorgang, der hier Atmung genannt wird, bei weitem am meisten Energie. Doch enthalten manche Zelltypen die erstaunlichsten Spezialfließbänder, um auch dann Energie gewinnen zu können, wenn Sauerstoff aus irgendwelchen Gründen nicht verfügbar ist. Einem dieser Spezialmechanismen haben wir schon ausführliche Betrachtungen gewidmet: der alkoholischen Gärung. Tatsächlich benutzt die Hefezelle diese — ziemlich unwirtschaftliche — Art der Energiegewinnung nur, wenn Luftsauerstoff für sie unerreichbar ist. Bekommt sie ihn aber, dann wird das Gärungsfließband sofort automatisch abgeschaltet. Statt dessen tritt ein anderes in Funktion, bei dem durch Ausnützung des Luftsauerstoffes vom Zucker nicht Kohlensäure und Alkohol (der ja brennbar ist, also noch erhebliche ungenützte Energiemengen enthält), sondern Kohlensäure und Wasser übrigbleiben. Aus diesen beiden Endprodukten ist auf chemischem Wege keine Energie mehr zu gewinnen.

Energieausnützung. Wir sollten jetzt noch kurz darauf eingehen, wie sich die Zelle jene Energie nutzbar macht, die sie aus dem Abbau von chemischen Substanzen, d. h. von Nährstoffen,

herausholt. Man hat lange Zeit gedacht, dies sei sehr einfach: bei chemischen Umwandlungen, die Energie liefern, erscheint diese Energie ja meist in Form von Wärme. Also nahm man an, der Zelle käme es auf diese Wärmeenergie an, so wie uns, wenn wir unter Dampfkesseln Kohle verbrennen. In Wirklichkeit kann sie jedoch mit Wärmeenergie nur sehr wenig anfangen, und zwar aus folgendem Grunde.

Gebraucht wird Energie in der Zelle überall da, wo kompliziertere chemische Verbindungen aus einfacheren Bausteinen aufzubauen sind. Aber solche Bausteinmoleküle tun einem keineswegs willfährig den Gefallen, sich zu komplizierteren Molekülen zusammenzufügen, wenn man sie nur kurzerhand erwärmt. So geht es also nicht. Dieses Ziel läßt sich jedoch erreichen, wenn man die Bausteinmoleküle mit Energie auflädt und sie so gewissermaßen in gespannte Federn verwandelt, die nur auf den leisesten Anstoß warten, um loszuschnappen und sich dabei miteinander zu verhäkeln. Wie aber soll man sie aufladen? Einfach nach demselben Prinzip: man nimmt erst einmal — woher, wird gleich gesagt werden — ein „Spezialmolekül", das besonders energiereich ist und läßt es ein wenig, aber nicht ganz losschnappen. Dabei verhäkelt es sich mit dem Bausteinmolekül, das „aufgeladen" werden soll. Den beiden so zusammengefügten Partnern bleibt jetzt der noch nicht aufgebrauchte Rest an chemischer Federspannung, der von jenem Spezialmolekül herrührt und genügt, um in einem zweiten „Zuschnappen" die eigentlich erwünschte, endgültige Vereinigung des aufgeladenen Bausteinmoleküls mit einem weiteren zu vollziehen. Wenn jetzt noch dafür gesorgt wäre, daß der spannungslos gewordene Rest des „Spezialmoleküls" sich in dem Augenblick wieder selbständig macht, da die beiden Bausteinmoleküle fest zusammenhängen, dann wäre das gesteckte Ziel schon erreicht. Nun, es *ist* dafür gesorgt, denn die Chemie verfügt über die erstaunlichsten Tricks, und nur durch ihre vollendete Ausnützung baut sich dann also die Zelle auf, was sie braucht. Unter Verwendung immer neuer, noch nicht entladener „Spezialmoleküle" als Energiespender lassen sich auf dem geschilderten Wege einfache, aus wenigen Atomen bestehende Bausteinmoleküle zu, wenn nötig, beliebig langen Ketten, zu Netzen und kompliziertesten räumlichen

Strukturen, d. h. zu sogenannten „Riesenmolekülen“ zusammenfügen.

Darauf aber kommt es in der Zelle immer wieder an. Ihre wichtigsten Apparate bestehen aus solchen Riesenmolekülen und Komplexen noch höherer Ordnung. Unentbehrliche Mitglieder dieser Gesellschaft sind u. a. die Enzymmoleküle, die wir schon kennengelernt haben. Bei der beschriebenen „Schnapperei“ z. B. spielen sie wiederum eine maßgebliche Rolle als geschickte Fließbandarbeiter, die dafür sorgen, daß alles geordnet abläuft und zu den erwünschten Produkten führt, indem sie immer nur die „richtigen“ Bausteinmoleküle eine Verbindung miteinander eingehen lassen.

Die Geschichte ist aber offensichtlich noch nicht zu Ende erzählt. Wo deckt denn eigentlich die Zelle ihren zweifellos enormen Bedarf an diesen energiereichen „Spezialmolekülen“? Ihre Herkunft wurde bis jetzt verschwiegen. Die Antwort ist: sie entstehen als Produkt der Energie-Fließbänder (Atmung und Gärung), die also aus Zucker nicht nur Kohlensäure und Wasser (oder Alkohol) machen, sondern auch solche chemischen Springfedern. Hier wird die beim Zuckerabbau verfügbar werdende Energie hineingesteckt und aufbewahrt, statt ihr Gelegenheit zu lassen, sich als Wärme praktisch unbenutzbar zu verflüchtigen. Diese mit chemischer Spannung geladenen Moleküle werden von der voll in Betrieb befindlichen Zelle sofort verbraucht, doch das Wichtigste dabei ist, daß die nach Erfüllung ihrer Aufgabe spannungslos gewordenen Reste der „Spezialmoleküle“, von denen schon die Rede war, an die Atmungs- und Gärungsfließbänder zurückkehren und hier immer wieder in die energiereiche Form zurückverwandelt werden. Sie sind also richtige, transportable Akkumulatoren, die ihre gespeicherte Energie stets nur dort abgeben, wo sie wirklich gerade benötigt wird. Dieses Hin und Her wickelt sich sehr rasch ab, und deshalb ist die absolute Menge dieser eigenartigen Molekülsorte in jeder Zelle nur recht klein. Daher blieben sie trotz ihrer wichtigen Vermittlerrolle zunächst lange Zeit unbeachtet und sogar unentdeckt.

All diese hier skizzierten Vorgänge sind vom chemischen Standpunkt ganz durchsichtig, und es haftet ihnen in dieser Beziehung nichts eigentlich Geheimnisvolles an. Selbst hier ist

man inzwischen schon so weit, daß man ziemlich umfangreiche Teile dieses chemischen Orchesters dazu bringen kann, statt in der Zelle auch im Reagenzglas noch im richtigen Takt zu spielen und allerhand Stoffe nach Wunsch aufzubauen. Die viel verlästerte, verachtete „Materie“ kann eben unendlich viel mehr als manche rechthaberischen Philosophen ihr zutrauen wollen. Dem Naturwissenschaftler aber nötigt sie immer wieder die größte Bewunderung ab. Bietet diese Anordnung und gegenseitige Verknüpfung chemischer Prozesse und Kunststückchen in der Zelle in ihrem fein ausgewogenen, dynamischen Zusammenspiel nicht ein geradezu unwahrscheinlich anmutendes, ein aufregendes und noch dazu ästhetisch wunderschönes Bild? Vollkommen würdigen kann es freilich nur, wer allen seinen Einzelheiten nachzugehen vermag. Aber es steht doch zu hoffen, daß auch die hier gewählte, sehr allgemein gehaltene Darstellung ausreicht, den gewünschten Eindruck bei allen jenen Lesern zu erwecken, denen allzu viele Einzelheiten nichts mehr sagen würden.

Spiel mit verteilten Rollen. Jetzt aber gilt es, das chemische Zusammenspiel in der Zelle in einem letzten Anlauf konsequent bis zum Ende zu durchdenken. Hat es überhaupt ein Ende? Das muß untersucht werden! Fassen wir zu diesem Zweck das bisher Vorgetragene noch einmal zusammen: Zellen, die wachsen und sich vermehren, synthetisieren dabei offenbar unaufhörlich mehr und mehr von allen den chemischen Bestandteilen, aus denen sich jede von ihnen zusammensetzt. Es ist wichtig zu beachten, daß sämtliche Zellkomponenten hierbei stets in den passenden Arten, Mengen und Proportionen gemacht werden müssen, sonst würde aus einer Hefe-, Typhus- oder irgend einer beliebigen Zelle bald ein Chaos von nicht mehr funktionsfähigen Ungeheuern entstehen. Wir beobachten aber, daß eine Hefezelle immer wieder Hefezellen, eine Typhuszelle immer wieder Typhuszellen hervorbringt usw.

Das Material für ihre synthetischen Leistungen entnimmt die Zelle aus ihrer Umgebung, denn aus nichts kann auch sie nichts machen. Wenn also die Umgebung der Zelle gewisse — chemisch meist einfach gebaute — Substanzen enthält, die von den Fließbändern der Inneneinrichtung verarbeitet werden können, dann werden diese Substanzen, nachdem sie die Zellwand passiert haben, als „Nährstoffe“ im Inneren der Zelle teils zur Herstellung

zelleigenen Materials, teils zur Gewinnung der dafür nötigen Energie benutzt. Es muß hier noch einmal ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß praktisch stets ein und derselbe Nährstoff, z. B. Zucker (oder Glyzerin oder Essigsäure usw.) *beiden* Zwecken dienen kann, je nachdem, ob er auf ein *abbauendes* (Energiegewinnung) oder auf ein *aufbauendes* chemisches Fließband gerät. Das bedeutet natürlich eine wichtige Vereinfachung der Verarbeitungsvorrichtungen in der Zelle. Da sie zudem die gewonnene Energie, unabhängig davon, welche Art von Nährstoff angeboten und abgebaut wurde, stets in denselben Typen von „Spezialmolekülen" speichert, ergibt sich hiermit eine weitere Vereinfachung des apparativen Aufwandes. Übrigens hängen die Fließbänder der Zelle durch vielfältigste Querverbindungen und Verzweigungen alle miteinander zusammen, so daß sich ein umfassendes dynamisches Netzwerk unaufhörlich in allen möglichen Richtungen ablaufender, chemischer Reaktionen ergibt.

Diese spezifische Dynamik liefert zunächst einmal die Existenzgrundlage für ein lebendes System von der Art einer Zelle.

Aber das allein genügt noch nicht, um ihr wirklich Leben einzuhauchen, und jetzt kommt der springende Punkt: in der Zelle müssen die chemischen Reaktionsketten oder Fließbänder offenbar so miteinander gekoppelt sein, daß sie am Ende nichts anderes produzieren, als die zu ihrem Betrieb erforderlichen chemotechnischen Apparaturen und Einrichtungen, die alle zusammen „die Zelle" ausmachen! Die Produktion geht vollkommen im Kreis herum und wird dadurch zum absoluten Selbstzweck. Erläutern wir dies näher: Die Zelle braucht u. a. Enzyme aller Art, um chemische Reaktionsketten damit zu steuern — und sie braucht die Reaktionsketten hinwiederum, um damit u. a. auch neue Enzymmoleküle aufzubauen, entweder als Ersatz für pensionsreif gewordene bzw. unfallgeschädigte, oder aber und besonders dann, wenn es eine Tochterzelle hervorzubringen gilt, wobei ja der ganze Bestand verdoppelt werden muß. Die Enzymmoleküle sorgen also letzten Endes für ihre eigene Vermehrung, aber offensichtlich *keineswegs unmittelbar*, denn ihre ganze Tätigkeit in der Zelle besteht ja darin, jeweils nur einen einzigen chemischen „Handgriff" an irgend einem Fließband auszuführen. Aber indem ein solches Enzymmolekül an der ihm bestimmten Stelle dafür

sorgt, daß „sein“ Fließband weiterläuft, sorgt es am Ende auch dafür, daß die ganze Fabrik, repräsentiert durch das Netzwerk gekoppelter chemischer Reaktionen, arbeiten kann. Dann aber, und nur dann, können — an irgendeiner ganz anderen Stelle des Reaktionsnetzes! — auch weitere Enzymmoleküle seines Typs produziert werden!

Was hier am Beispiel der Enzymmoleküle klarzumachen versucht wurde, nämlich ein sehr eigenartiger, *indirekter* Vermehrungsmechanismus, der nur denkbar ist vermittels einer bis ins letzte getriebenen Arbeitsteilung an vernetzten Fließbändern, das muß zweifellos ebenso für die übrigen Zellkomponenten gelten. Sie alle sind für ihre Vermehrung oder Vergrößerung in der wachsenden Zelle oder für ihre Ergänzung im Falle der Abnutzung aufeinander angewiesen und spielen dabei ein Spiel mit verteilten Rollen.

Wir verstehen nun sicherlich schon etwas besser, was alles dahintersteckt, wenn wir so einfach dahinsagen: die Zelle vermehrt sich! Dieses „sich“ mag wohl, bezogen auf die Zelle als Ganzes, noch ein zulässiger Ausdruck für die Autonomie und Unmittelbarkeit des von außen her betrachteten Gesamtvorgangs sein. Dringt man aber in die Tiefe und besieht sich die Vermehrungsweise der einzelnen Zellkomponenten, deren Gesamtheit ja mit der Zelle identisch ist, dann würde es irreführend sein, aus der formal ebenfalls zutreffenden Feststellung: auch die Komponenten vermehren „sich“, zu schließen, dies geschehe gleichermaßen autonom. Es geschieht vielmehr, wie wir gesehen haben, auf die denkbar indirekteste Weise. Ob für einzelne wenige Komponenten eine gewisse Lockerung des strikten Prinzips der indirekten Vermehrungsweise statthat, wird später noch ausführlich zu diskutieren sein.

Tot oder lebendig. Mit dem Gesagten eröffnet sich uns aber auch der Weg zu einem rationalen Verständnis dessen, was „Leben“ auf dem Niveau der autonomen Zelle eigentlich heißt. Ein nach den vorstehend ausführlich erörterten Grundsätzen zusammengefügtes, bezüglich seiner Produktionsleistungen in sich selbst zurücklaufendes und sich eben und nur dadurch unaufhörlich erhaltendes und reproduzierendes chemisches Reaktionsnetz *ist* ein lebendes Gebilde — und eine lebende Zelle *ist* ein solches Reaktionsnetz. Legt man die Dynamik eines so

beschaffenen Netzes auch nur vorübergehend still, so bleibt offensichtlich im gleichen Moment nur eine Ansammlung verschiedener Stoffe übrig, die als Ganzes ebenso „tot“ ist wie jeder einzelne Bestandteil für sich allein stets „tot“ war — *vor und nach* der Stilllegung! Verhindert man nur den vollständigen Rücklauf in sich selbst, ohne jedoch die Dynamik zu blockieren, dann mag zwar ein fast beliebig großer Teil der chemischen Reaktionen dieses Netzes noch eine ganze Weile ablaufen — aber schließlich ist das Netz dann doch zum „Tode“ verurteilt, denn es vermag sich nicht mehr vollständig zu regenerieren. Hierin ist auch die normale Todesursache bei höheren Organismen gegeben. Sie müssen manche ihrer Zellen mit Sonderaufgaben belasten, die diese nur erfüllen können, wenn dafür die produktive Geschlossenheit ihrer Netzwerke geopfert wird. Damit ist ihr Urteil bereits gesprochen. Früher oder später wird es vollstreckt und rafft den ganzen Organismus mit dahin. Einen normalen Tod in diesem Sinne gibt es bei einzelligen Lebewesen selbstverständlich nicht. Sie können nur Unfällen erliegen. Prinzipiell leben sie ewig — oder sie könnten überhaupt nicht leben!

Wenn die Biochemiker bisher im Reagenzglas auch mit noch so viel ingeniös zusammengemischten Enzymen und anderen, aus Zellen isolierten Materialien noch niemals ein lebendes Gebilde aufgebaut bzw. rekonstruiert haben, sondern nur mehr oder weniger umfangreiche Stücke von Reaktionsnetzen, dann nicht etwa deshalb, weil die aus der Zelle gelösten Mischungsbestandteile sich im Reagenzglas irgendwie grundsätzlich anders verhalten als in der Zelle, sondern allein deshalb, weil man es noch nicht fertig bringt, in sich geschlossene, im Kreise herum arbeitende und somit zu Regeneration und Selbstreproduktion fähige chemische Reaktionsnetze willkürlich aufzubauen. Abgesehen davon, daß sich dies vielleicht einmal aus rein technischen Gründen als undurchführbar erweisen könnte, fehlen uns dazu heute jedenfalls auch noch wichtige Einsichten in die reale Struktur geschlossener Reaktionsnetze, besonders, wie wir noch sehen werden, in bezug auf den Punkt, an dem das Ganze „sich in den Schwanz beißt“. Es ist nur erst das *Prinzip* ihrer Konstruktion, das sich abzuzeichnen beginnt.

Viren als Spürhunde. Hier nun treten endlich die Viren wieder auf den Plan. Es wurde schon mehrfach darauf hingewiesen, daß

sie „sich“ ausschließlich innerhalb von lebenden Zellen vermehren. Die nähere Untersuchung hat aber gezeigt, daß auch hier dieses „sich“ zu Mißverständnissen führte, solange man daraus eine vollkommene Autonomie der Virusvermehrung herauslesen wollte. Vielmehr ist es so, daß ein Virusteilchen zeitweilig eine bestimmte Rolle im Reaktionsnetz der von ihm infizierten Zelle übernimmt, was dazu führt, daß das Reaktionsnetz eine Umsteuerung erfährt. Diese Umsteuerung aber läuft darauf hinaus, daß die zelleigenen Fließbänder anstelle von normalen Zellkomponenten jetzt große Mengen von Virusteilchen neu herstellen. Demnach sind Virusteilchen also ebenso wenig „belebt“ wie Enzymmoleküle oder irgendwelche anderen, normalen Zellbestandteile, sondern betreiben ihre Vermehrung gleichfalls auf eine sehr indirekte Weise, und zwar mit Hilfe des bereits fertig vorgebildeten Reaktionsnetzes ihrer Wirtszelle.

Daß sie sich in dieses so gut einfügen, hängt offenbar mit ihrer chemischen Struktur zusammen, die der gewisser normaler Zellkomponenten sehr ähnelt, so daß sie deren Platz einnehmen können. Dieser Platz aber befindet sich allem Anschein nach an einer Stelle des Reaktionsnetzes, die für dessen Rücklauf in sich selbst von entscheidender Bedeutung ist. Er wird für gewöhnlich von den stofflichen Trägern der Vererbung, den Erbfaktoren oder Genen der Zelle, eingenommen.

Die ausführliche Begründung dieser Vermutung, die das Interesse der theoretischen Wissenschaften an den Viren bedingt, wird uns künftig immer wieder beschäftigen. Dazu ist es zunächst erforderlich zu erfahren, wie man Viren so handhaben kann, daß sie sich als feine Sonden zur Abtastung sonst unzugänglicher Knotenpunkte im Reaktionsnetz lebender Zellen benutzen lassen.

III. Vom technischen Umgang mit Viren

1. Aufspüren in der Natur

Als Mikrobenjäger konnte man seit LEEUWENHOEK und kann man noch immer Erfolg haben, auch wenn man sich nur mit einem guten Mikroskop bewaffnet, um unbekannte Einzeller aufzuspüren. Wer aber auf die Entdeckung von Viren erpicht ist,

dem würde hierbei selbst ein Elektronenmikroskop gar nichts nützen, obwohl man Virusteilchen damit tatsächlich sehen kann. Bei der Auffindung und Charakterisierung neuer Virustypen kommt das Anschauen immer erst zum Schluß an die Reihe. Man muß dafür Präparate zur Verfügung haben, die das betreffende Virus bereits in recht hoher Konzentration enthalten, sonst würde man ganz unsicher sein, welche von den vielen, winzigen Gebilden, die ein Blick auf den Bildschirm des Elektronenmikroskopes stets zeigt, ganz gleich, was für Säfte und Proben man damit besichtigt, denn nun wirklich Virusteilchen sind und welche nicht. Eine einzelne Bakterienzelle nur mit Hilfe eines gewöhnlichen Mikroskopes, z. B. in einer kleinen Bodenprobe, aufzufinden, dürfte schon schwierig genug sein, selbst wenn man genau wüßte, daß sie sich darin befinden muß. Dieselbe Aufgabe zu lösen, wenn es sich um ein Virusteilchen handelt und ein Elektronenmikroskop zur Verfügung steht, wäre noch aussichtsloser als der Versuch, die sprichwörtliche Stecknadel im Heuhaufen zu finden. Gerade die enorme Vergrößerung, die ein Elektronenmikroskop ermöglicht und die man braucht, um ein Virusteilchen überhaupt sehen zu können, erzeugt diesen hinderlichen Heuhaufen, denn sie würde ein Krümchen von 1 mm Durchmesser zu einem Koloß von 60 m Länge anschwellen lassen. So manches Virusteilchen hätte unter diesen Umständen gerade knapp Stecknadelkopfgröße.

Hinzu kommt, daß man gar nicht vorher weiß, welche äußere Gestalt für unbekannte Virusteilchen in Betracht kommt. Eine Zelle ist in den meisten Fällen als solche zu erkennen. Da gibt es, trotz vieler Variationen, doch fast stets einigermaßen typische, allen gemeinsame Merkmale. Virusteilchen aber haben, soweit man bis jetzt sehen kann, keine „typische Virusform". Manche Arten sind kugelförmig, andere vielkantig, wieder andere stäbchen- oder fadenförmig, und abermals andere sehen aus wie kleine Kaulquappen oder Keulen. Dem Formenspiel sind also anscheinend auch in diesen winzigen Dimensionen keine bestimmten Grenzen gesetzt, und gemeinsame äußere Merkmale fehlen.

Vielleicht ist es ganz gut, daß Entdeckungsreisen mit dem Mikroskop hier nichts nützen, denn so bleibt man wenigstens auf diesem Gebiet von jenen übereifrigen Amateuren verschont, die

glauben, mit genialem Blick durch eine Mikroskopröhre so aufsehenerregende Dinge wie z. B. „den Krebserreger" entdecken zu können. Es hat sicher Zeiten gegeben, da ein geschulter Blick und eine gewisse Begabung zur Beschreibung gesehener Formen genügten, um das Tor zu neuen Erkenntnissen aufzustoßen. Sie sind heute wohl für immer vorbei. Der verständnisvolle Leser wird schon dem vorhergehenden Kapitel entnommen haben, daß auch in den Bereichen der Biologie die eigentlich fundamentalen Prozesse sich hinter die Grenzen unmittelbarer Sichtbarkeit zurückgezogen haben. Daran ändert sogar das Elektronenmikroskop nichts mehr. Man kommt also mit bloßem Sehen und Beschreiben bei der Aufklärung normaler oder pathologischer Lebenserscheinungen heutzutage kaum weiter, weil das, was wir noch sehen können, meist nur weitabliegende Folgeerscheinungen und -produkte sind, deren Verknüpfung mit den verursachenden Vorgängen eben mit optischen Mitteln allein nicht aufzuhellen ist, so gern man sie auch zu Hilfe nimmt, wann immer möglich. Denn der Mensch ist ein „Augentier". Letztlich können doch nur exakte, aber indirekte Methoden zum Ziel führen, worüber schon einiges gesagt wurde. Manche bevorzugen allerdings wilde Spekulationen, um in die Bereiche des Unsichtbaren vorzustoßen, weil das schneller geht.

Was ist also zu tun, wenn man Virusteilchen erst sehen kann, nachdem man sie in erheblicher Menge und Reinheit bereits gewonnen hat? Wie soll man ohne unmittelbare Kontrolle des Auges jemals soweit kommen, ja, wie soll man dann ein Virus überhaupt irgendwo entdecken? Das erste Kapitel gab bereits die Antwort: Die Viren erkennt man zu allererst an ihrer *Wirkung auf lebende Organismen*. Um mit ihnen experimentieren, sie anreichern und in reiner Form gewinnen zu können, gilt es daher, diese ihre Wirkung experimentell so zu fassen und zu dirigieren, daß sie unter gleichen Bedingungen stets zuverlässig in gleicher Weise eintritt, d. h. reproduzierbar wird. Ist dies erreicht, dann kann man damit auch Virus*mengen* messen, die wichtigste Voraussetzung für jede weitere wissenschaftliche Arbeit. Wie das technisch gemacht wird, werden wir bald sehen.

Eine solche indirekte, auf einer Wirkung beruhende Meßmethode für Substanzmengen nennt man einen „quantitativen

Test", und der Chemiker braucht einen solchen Test vor allem dann unbedingt, wenn er irgendwelche Stoffe, die ihn interessiern, von allerhand wirkungslosen Beimengungen absondern und rein darstellen will. Ganz gleich, ob der gesuchte, aber als solcher noch unbekannte Stoff ein Hypophysenhormon, ein Vitamin oder ein Virus ist: ohne einen entsprechenden verläßlichen, quantitativen Test, der das „Auge" des Biochemikers darstellt, ist dieser hilflos und könnte gar nicht daran denken, die Isolierung in Angriff zu nehmen.

Ehe man mit der Ausarbeitung eines Tests beginnt, muß man natürlich sicher sein, daß es wirklich ein Virus ist, dem beobachtete Schäden an Pflanze oder Tier zuzuschreiben sind. Bei Pflanzen gibt es z. B. gelegentlich Mangelkrankheiten, die auf das Fehlen bestimmter Mineralien im Boden zurückzuführen sind, aber für Viruserkrankungen gehalten werden könnten. Man muß sich also von der Übertragbarkeit der Erkrankung auf gesunde Pflanzen überzeugen, was nicht immer ganz leicht ist, weil Viren oft besondere Anforderungen an die Art der Übertragung stellen. Wir werden noch davon hören.

Bei Tier und Mensch wiederum besteht eher die Gefahr der Täuschung über die *Art* des Krankheitserregers, denn der Beweis der Übertragbarkeit ist hier meist nicht allzu schwierig anzutreten. Aber damit allein ist noch nicht gezeigt, daß wirklich eine Viruskrankheit vorliegt. Der Erreger könnte auch ein schwer züchtbares Bakterium, vielleicht sogar ein Pilz sein. Wir erinnern uns hier des klassischen Filtrationsexperimentes (S. 6). Danach sollte der Erreger einer mutmaßlichen Viruskrankheit von bakteriendichten Filtern nicht zurückgehalten werden. Ist dies doch der Fall, so ist damit ein Virus noch nicht ausgeschlossen. Manche Virusarten werden leicht von solchen Filtern adsorbiert oder sogar inaktiviert und erscheinen deshalb nicht im Filtrat. Andererseits gibt es bestimmte Formen von Mikroorganismen, die sicherlich nicht zu den Viren gehören und trotzdem so klein sind, daß sie durch die engen Poren dieser Filter hindurchschlüpfen können. Die absolute Größe ist eben in Wirklichkeit kein sehr geeignetes Einteilungsprinzip zur Abgrenzung der Viren von echten Mikroorganismen, aber doch einigermaßen brauchbar, wenn es mit der nötigen Kritik und Erfahrung, unter gleichzeitiger

Berücksichtigung anderer Merkmale, angewendet wird. Heutzutage ist man ohnehin nur noch selten genötigt, Viruserkrankungen als solche nachzuweisen. Die wichtigsten sind längst bekannt, und auf neue mühselig Jagd zu machen, ist meist viel weniger reizvoll als das Sammeln von Schmetterlingen. Die reine Wissenschaft beschränkt sich lieber auf das bereits vorhandene Forschungsmaterial, um hier in die Tiefe zu bohren und die allgemeinen und speziellen Gesetzmäßigkeiten der Viruserkrankungen aufzudecken. Immerhin ist die in die Breite gehende Sammlerarbeit niemals zu verachten, denn abgesehen von ihrer Unentbehrlichkeit bei der Seuchenbekämpfung werden dabei immer wieder einmal Objekte entdeckt, die wegen irgendeiner Besonderheit vorzüglich geeignet sind, prinzipiell wichtige Fragen zu beantworten, denen man mit schon bekanntem Studienmaterial schwer oder gar nicht beikommen konnte. Auch im Bereich der Virusforschung gibt es ein ausgezeichnetes Beispiel für die Nützlichkeit einer entsprechenden, scheinbar ausgefallenen und unwichtigen Entdeckung, die uns noch viel Stoff für weitere Darlegungen liefern wird. Es handelt sich um eine Virusart, die sich darauf spezialisiert hat, nur Bakterien zu befallen.

2. Züchtung

Ein Zoologe, der sich für Spinnen und ihre Lebensäußerungen interessiert, kann meist ganz gut darauf verzichten, sie in seinem Laboratorium zu züchten. Es genügt ihm, bei Bedarf ein paar Exemplare in der freien Natur zu sammeln oder nur zu beobachten. Will man sich aber mit Viren beschäftigen, dann ist dieses einfache Verfahren offensichtlich nicht brauchbar. Hier muß ein Weg zur Züchtung im Laboratorium oder in dessen enger Nachbarschaft gefunden werden, sonst ist jede nähere Untersuchung unmöglich. Bei der Ausarbeitung eines Züchtungsverfahrens ist besonderer Wert auf technisch möglichst unkomplizierte Bedingungen und auf eine möglichst hohe Virusausbeute zu legen, falls eine Reindarstellung des Virus beabsichtigt ist. Beides ist oft nur sehr schwer zu erreichen. Man muß sich dann notfalls damit begnügen, nur solche Experimente anzustellen, die keine hohen Viruskonzentrationen und kein reines Virusmaterial erfordern.

So war die Lage z. B. noch bis vor kurzem beim Poliomyelitisvirus, dem Erreger der spinalen Kinderlähmung.

Die Grundlagenforschung mit ihren weitgesteckten Zielen wird sich selbstverständlich von vornherein für ihre Zwecke nur solche Virusarten aussuchen, bei denen wenigstens Züchtung und Reindarstellung keine wesentlichen Schwierigkeiten bereiten, so daß sie routinemäßig von Laboranten durchgeführt werden können. Ob das unter diesem Gesichtspunkt ausgewählte Virus große *praktische* Bedeutung hat oder nicht, ist dabei weniger wichtig, denn es hat sich immer wieder gezeigt, daß man Erkenntnisse, die an einer Virusart gewonnen wurden, nutzbringend auf die Arbeit mit anderen übertragen kann.

Welche Möglichkeiten zur Viruszüchtung stehen nun zur Verfügung? Wären Virusteilchen im wahren Sinne (S. 25) selbstvermehrungsfähige Organismen, wie z. B. Bakterienzellen, dann würde man es ziemlich leicht haben. Die passende Zusammensetzung für einen Bakteriennährboden ist meist rasch gefunden. Ein Virusteilchen aber kann, wie wir schon wissen, auch mit den liebevollsten Zubereitungen der bakteriologischen Nährbodenküche nichts anfangen. Es kann nur als Glied eines bereits vorgebildeten Netzwerks biochemischer Fließbänder vermehrt werden, und solche finden sich in geeigneter Form bisher nur in lebenden Zellen. Um also Virus züchten zu können, gilt es zunächst, lebende Zellen zu züchten, die dann durch Infektion mit Virus zu Virusproduzenten zu machen sind.

Manchmal ist das alles sehr leicht zu bewerkstelligen, z. B. beim Tabakmosaikvirus. Wenn man Tabaksamen aussät und zu prächtig beblätterten Pflanzen heranwachsen läßt, tut man damit ja nichts anderes, als große Mengen lebender Zellen zu züchten, die sodann mit Tabakmosaikvirus infiziert werden können. Die Infektion breitet sich unter passenden Bedingungen bald durch die ganze Pflanze aus, d. h. praktisch jede Zelle stellt reichlich neue Virusteilchen her, so daß in jeder Pflanze — oder gar auf einem kleinen Tabakfeld — schließlich eine ganz beträchtliche Menge Mosaikvirus zusammenkommt. Wie wir uns erinnern, läßt sich das Virus mit dem Preßsaft aus den Pflanzen herausholen, wovon man sich einen genügend großen Vorrat für weitere Versuche, besonders natürlich für die Reindarstellung des Virus, anlegen kann.

Es wäre schön, wenn jede beliebige Virusart in Tabakpflanzen oder ähnlich billigen Organismen gezüchtet werden könnte. Das ist aber bekanntlich keineswegs der Fall. Viren haben meist einen engen Wirtsbereich, d. h. eine bestimmte Art kann jeweils nur von wenigen Organismentypen vermehrt werden. Eigentlich entscheidend ist überhaupt der *Zell*typ, der dem Virus angemessen sein muß, damit es zur Vermehrung kommt. Es werden also meist gar nicht einmal alle Zellen eines virusinfizierten Organismus zur Virusproduktion angeregt, sondern nur die Zellen bestimmter Gewebe. Bei vielen Virusarten treibt man deshalb eine ziemliche Verschwendung, wenn man zu Züchtungszwecken immer ganze Pflanzen oder gar Tiere verwendet. Auch hat man dann als Zugabe noch die Mühe, die virushaltigen Gewebsteile von den übrigen zu trennen, die gar kein Virus gemacht haben. Die Verschwendung macht sich besonders bemerkbar, — vor allem auch finanziell — wenn man es mit Viren zu tun hat, die teure und schwierig zu haltende Tiere als Wirt benötigen, wie z. B. Affen für das Polio-Virus oder Rinder für das Virus der Maul- und Klauenseuche.

Es liegt also nahe, in solchen Fällen gar nicht die ganzen Wirtstiere zu züchten, sondern nur diejenigen ihrer Zellgewebe, die für die Virusproduktion brauchbar sind. Die Gewebezüchtung ist eine Kunst, die man schon seit vielen Jahrzehnten beherrscht. Man kann Leber-, Nieren-, Nerven- oder Bindegewebszellen usw. in Fläschchen vermehren, die mit geeigneten Nährlösungen beschickt sind und im Laboratoriumsbrutschrank bei Körpertemperatur gehalten werden. Diese Züchtungskunst hat inzwischen in der Virusforschung breiteste Anwendung gefunden, nicht nur für Forschungszwecke, sondern auch für die Praxis. Man stellt heute große Mengen von Polio-Virus her, indem man Nierengewebe von Affen, das sich in Zuchtflaschen befindet, damit infiziert. Das gewonnene Virus wird dann zum Impfstoff weiterverarbeitet, von dem die Zeitungen kürzlich soviel Gutes und auch Schlechtes zu berichten wußten. Die Mängel rühren aber nicht von der Züchtungsmethode her, sondern von den Schwierigkeiten, die die Herstellung eines wirksamen, doch ungefährlichen Impfstoffes aus dem aktiven Virus bereitet (s. Kap. VII).

Ideal ist dieses Verfahren zur Züchtung anspruchsvoller Viren trotzdem noch nicht, besonders, wenn wissenschaftliche Probleme zu lösen sind, die selbst schon alle Kräfte eines Stabes von Wissenschaftlern und Hilfspersonal erfordern. Wie man sich denken kann, macht es viel Mühe, Gewebekulturen in größerem Maßstab in Gang zu halten. Die Zellen höherer Organismen sind sehr empfindlich, müssen häufig auf frische Nährböden umgepflanzt werden und sind dabei natürlich trotz aller Sorgfalt stets der Gefahr einer Infektion mit Bakterien ausgesetzt, die rasch die ganze Kultur vernichten, weil sie viel robuster sind als die Gewebezellen und daher alles überwuchern. Der ständige Nachschub frischer Kulturen erfordert also einen erheblichen technischen Aufwand. Dauernder Nachschub ist aber unbedingt erforderlich, da die virusinfizierten Zellen einer Gewebekultur nicht etwa zu weiterlebenden Dauerausscheidern von Virus werden, sondern einer raschen Zerstörung anheimfallen. Die Selbstzerstörung der virusproduzierenden Zelle ist fast ein Gesetz zu nennen, dessen Begründung uns noch ausführlich beschäftigen soll.

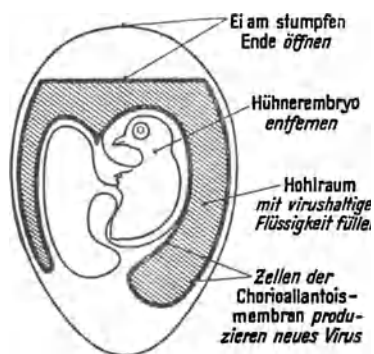


Abb. 4. Schematisierter Längsschnitt durch ein angebrütetes Hühnerei. Der schraffierte Hohlraum nimmt die virushaltige Flüssigkeit auf

Zähigkeit und Einfallsreichtum verhalfen auch hier wieder zu einer Verbesserung der Technik, durch die viele der eben genannten Schwierigkeiten aus dem Wege geräumt wurden. Man fand, daß eine ganze Reihe von tier- und auch menschenpathogenen Viren in den Zellen eines sich in der Eischale entwickelnden Hühnchens vermehrt werden können. Wiederum braucht man dazu keineswegs das ganze Hühnchen. Es genügen gewisse Gewebsteile, z. B. sogar solche, die später gar nicht mehr zum fertigen Kücken gehören, sondern dieses nur während seiner Entwicklung wie ein Sack umhüllen. Man nennt diesen Sack die Chorioallantoismembran, und sie kleidet die Innenseite der Eischale wie eine

Tapete aus (Abb. 4). Damit ist eigentlich schon klar, was zu tun ist: Man braucht nur ein angebrütetes Hühnerei vorsichtig am stumpfen Ende zu öffnen, das noch unfertige Hühnchen herauszuholen und statt dessen eine virushaltige Flüssigkeit in die Höhlung hineinzugeben. Dann werden die Tapetenzellen vom Virus

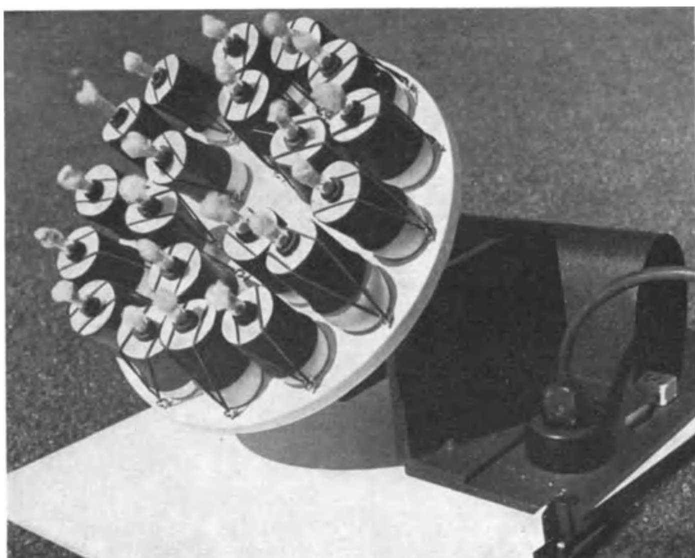


Abb. 5. Batterie entembryonierter Hühnereier, fertig zur Virusproduktion. Eine Gummikappe verschließt das geöffnete, stumpfe Ende. Glasröhrchen mit Wattebausch sorgen für Luftzutritt und erleichtern die Entnahme oder Einführung von Flüssigkeit während der Versuchsdauer. Die Eier sind auf einer schräggestellten Holzscheibe fixiert, die sich langsam dreht. Das Ganze steht im Brutschrank

infiziert, machen reichlich neues Virus und geben dieses wieder an die Flüssigkeit ab. Wahrhaft ein Ei des Kolumbus, dieses von der Natur selbst gelieferte Kulturgefäß für Viren (Abb. 5)! Die „Gewebekultur" ist hier von vornherein ohne jeden technischen Aufwand solange steril, bis sie wirklich zur Virusproduktion benutzt wird, und von da an braucht man sich sowieso keine großen Sorgen mehr um die Fernhaltung von Bakterien zu machen, da die Tapetenzellen in einigen Stunden mit ihrer Neuproduktion von Virus fertig sind. In so kurzer Zeit können

größere Bakterienmengen nicht heranwachsen, es sei denn, man setzt beim Öffnen des Eis durch unsauberes Arbeiten eine massive Infektion. Um allen solchen Eventualitäten vorzubeugen, kann man in der Kulturflüssigkeit noch etwas Penicillin oder Streptomycin oder irgend ein anderes Antibioticum auflösen. Dadurch werden zufällig eingeschleppte Bakterien an der Vermehrung verhindert, während die Virusvermehrung davon unbeeinflußt bleibt.

Geht es noch einfacher? Man sollte es kaum glauben, aber es geht! Nur muß man dann auf die Arbeit mit tier- oder pflanzenpathogenen Viren verzichten und an ihrer Stelle eine besondere Art benutzen, die, wir erwähnten das schon, sich auf Bakterien als Stätte ihrer Vermehrung kapriziert hat. Aber diese Beschränkung schadet nichts, im Gegenteil: je einfacher sich der Umgang mit Viren gestalten läßt, umso leichter hat man es, hinter ihre Geheimnisse zu kommen. Den Bakterienviren, die man auch Bakteriophagen (wörtlich übersetzt „Bakterienfresser“) oder kurz: Phagen nennt, verdankt man bis jetzt mehr und wichtigere Aufschlüsse als allen anderen Virusarten zusammengenommen. Bei ihnen ist die Züchtung überhaupt kein Problem. Es genügt, eine einfache Nährbouillon mit der richtigen Bakteriensorte anzuimpfen und ein paar Stunden zu warten, bis eine ausreichende Menge Bakterienzellen herangewachsen ist. Das erkennt man daran, daß die vorher klare Flüssigkeit sich durch die Millionen von darin verteilten Zellen trübt. Dann fügt man ein paar Tropfen von einer phagenhaltigen Flüssigkeit hinzu und wartet weiter, bis die Mischung wieder klar wird. Hat man alles richtig gemacht, dann enthält jetzt jeder Kubikzentimeter der Brühe zwar praktisch keine lebenden, unzerstörten Bakterien mehr, dafür aber bis zu einer Billion neugemachter Phagenteilchen. Das sind schon ganz erkleckliche Mengen, und sie sind so einfach zu gewinnen. Noch einfacher und billiger geht es vorläufig nicht! Während ein einzelner, fleißiger Forscher, der mit der Eiermethode arbeitet, allein für Bruteier etwa 10000 DM im Jahr ausgeben muß, kommt ein Phagenmann für die gleichen Zwecke mit weniger als einem Zehntel dieses Betrages aus.

3. Mengenmessung, Teilchenzählung

Schon im einleitenden Abschnitt dieses Kapitels war erwähnt worden, daß man, vor allem für den Zweck der Reindarstellung eines Virus, unbedingt einen Test braucht, der Virusmengen wenigstens vergleichend zu messen gestattet. Noch besser wäre freilich eine Methode, die eine direkte Zählung der Virusteilchen ermöglichen würde, weil man dann nicht nur Mengen*vergleiche*, sondern *absolute* Mengenangaben machen könnte.

Selbstverständlich sind solche Messungen keineswegs allein bei der Reindarstellung unentbehrlich, sondern bei jedem beliebigen Virusexperiment, sofern man quantitative Antworten auf seine Fragen erwartet. Je genauer und einfacher diese Meßtechnik, umso feiner die Einzelheiten, die sich über den Prozeß der Virusvermehrung in Erfahrung bringen lassen. Ohne quantitative Antworten auf präzise Fragen würde dieser Prozeß, wie alle Naturvorgänge, in mystisches Dunkel gehüllt bleiben. Später wird der Leser einsehen, daß nahezu jedes exakte Virusexperiment darauf hinausläuft, möglichst genau festzustellen, wieviel Virusteilchen unter den jeweiligen Versuchsbedingungen in eine Zelle bei der Infektion hineingebracht werden und wieviel neue Virusteilchen wieder aus ihr herauskommen.

Die wichtigste, weil stets anwendbare vergleichende Meßmethode zur Abschätzung von Virusmengen ist sehr einfach. Man benützt sie auch bei gewöhnlichen Giften, bei Wirkstoffen und sogar bei Bakterien, wenn ein exakterer Weg nicht zur Verfügung steht. Zunächst macht man sich ein „Standardpräparat“ des zu prüfenden Materials, das durchaus nicht in reiner Form vorzuliegen braucht, und stellt dieses in seiner Konzentration so ein, daß bei der Hälfte der damit behandelten Versuchstiere oder -pflanzen die erwartete Wirkung eintritt, bei der anderen Hälfte nicht. Die erwartete Wirkung ist im Falle eines Virus natürlich Krankheit, u. U. Tod des Versuchsobjektes. Es stellt sich heraus, daß eine solche empirische Ausbalanzierung des Wirkungseintrittes auf 50% positive und 50% negative Fälle meist recht gut reproduzierbar ist, und zwar aus statistischen Gründen natürlich umso besser, je mehr Versuchsobjekte in jedem solchen Experiment eingesetzt werden.

Der Erreichung maximaler Genauigkeit auf diesem Wege, d. h. durch Erhöhung der Zahl der Versuchsobjekte, sind freilich technische Grenzen gesetzt, so daß man sich in der Praxis stets mit einem Kompromiß begnügt. Solche Kompromisse sind keineswegs immer unbedenklich, besonders dann nicht, wenn von der Zuverlässigkeit des Ergebnisses Menschenleben abhängen, wie z. B. bei der ähnlich durchgeführten Prüfung von Polio-Impfstoff auf die Abwesenheit von aktivem Virus, aus dem er gemacht wird. Das Schlimmste ist hier, daß natürlich bei weitem nicht so viele Affen zum Test herangezogen werden können, wie später Menschen mit dem nach Ausweis des Testes scheinbar harmlosen Präparat geimpft werden. Wo soll man Millionen von Affen hernehmen! Das bedeutet aber die Gefahr, daß sich bei der Impfung manifestiert, was beim Test durch die Maschen der Statistik hindurchschlüpfte — nämlich geringste Mengen aktiv gebliebener Polioteilchen im Impfpräparat und daher das Auftreten einzelner Fälle von Kinderlähmung, die auf die Impfung zurückzuführen sind.

Nachdem das Standardpräparat auf die geschilderte Weise eingestellt ist, kann man Lösungen von unbekanntem Virusgehalt damit vergleichen, indem man sie demselben Testverfahren unterwirft. Muß eine solche Lösung z. B. 5 fach verdünnt werden, um nur 50% der Versuchsobjekte erkranken oder sterben zu lassen und nicht mehr, dann enthält sie offenbar 5 mal mehr Virus in der Volumeneinheit als der Standard. Auf diese Weise kann man also die fortschreitende Anreicherung des Virus bei Versuchen zur Reindarstellung laufend verfolgen — oder umgekehrt die Inaktivierung und Vernichtung von Virus, z. B. bei Experimenten zur Heilung von Viruskrankheiten. Da die *absolute* Virusmenge im Standardpräparat, ausgedrückt in Gewicht oder Teilchenzahl, bei diesem Testverfahren unbekannt ist und bleibt, kann man selbstverständlich auch niemals zu Aussagen über den absoluten Virusgehalt damit verglichener Lösungen gelangen. Für viele Zwecke ist das zwar nicht unbedingt nötig, aber doch stets sehr wünschenswert. Bis vor kurzem schien dieser Wunsch indessen bei allen tier- und pflanzenpathogenen Viren unerfüllbar. Bei letzteren ist er es noch, bei einigen der ersteren hat man eine Absolutmethode entwickeln können, indem man bei den Bakterienviren in die Schule ging. Davon später.

Besonders einfach und relativ billig gestaltet sich der statistische Test, wenn man mit Viren zu tun hat, die auch in angebrüteten Hühnereiern, d. h. im Hühnerembryo vermehrt werden und diesen dabei töten. Man braucht dann nur eine genügende Anzahl von angebrüteten Eiern mit der zu prüfenden Lösung zu impfen — diesmal, ohne den Embryo herauszunehmen — und nach einiger Zeit nachzusehen, in welchem Prozentsatz der Eier ein Absterben des Embryos erfolgt ist.

Trotzdem ist auch dieser Test für Routinearbeiten noch zu teuer und umständlich. Deshalb hat man eine besondere Eigenschaft einiger tierpathogener Viren für einen quantitativen, allerdings wiederum nur vergleichenden Test ausgenützt. Die besondere Eigenschaft besteht in der Fähigkeit solcher Viren, rote Blutkörperchen zu verklumpen, wenn sie damit in Berührung kommen. Die Verklumpung oder „Agglutination" ist mit bloßem Auge zu sehen und tritt erst oberhalb einer bestimmten Grenzkonzentration des Virus ein, die sich recht genau einstellen läßt. Viruslösungen unbekannten Gehaltes brauchen also nur bis zu dieser Grenzkonzentration verdünnt zu werden, um miteinander vergleichbar zu werden. Die Lösung, die am stärksten verdünnt werden mußte, um die Grenzkonzentration zu erreichen, muß auch am meisten Virus enthalten haben. Der jeweilige Verdünnungsfaktor heißt „Agglutinationstiter" und ist ein relatives Maß für die Virusmenge.

Schließlich kann man Virusmengen auch mit Hilfe serologischer Kunststückchen nach Art der berühmten Wassermannschen Reaktion auf Syphilis messen. Ich muß gestehen, daß mir diese sog. „Komplementbindungsreaktion" zu kompliziert ist, um sie hier auseinanderzusetzen. Die erforderlichen umständlichen Erklärungen hätten zudem mit dem Thema „Virus" nichts mehr zu tun. Deshalb begnügen wir uns mit dem Hinweis, daß auch diese Methode, wie alle anderen, eine bestimmte Wirkung des Virus quantitativ erfaßt. Wiederum erlaubt sie jedoch nur relative Angaben.

Bei den pflanzenpathogenen Viren ist die Testsituation meist noch schlechter, in einigen Fällen hingegen nicht viel, aber doch etwas besser. Zum Beispiel ist es wieder das Tabakmosaikvirus, das hier rühmlich hervorragt. Manche Pflanzen läßt es zwar durch

und durch erkranken, und das bedeutet stets die Misere, für Testzwecke mit großen Anzahlen von Einzelpflanzen arbeiten zu müssen. Zum Glück gibt es aber auch Ausnahmen. Eine besondere *Tabakart* z. B. erkrankt, wenn man etwas Mosaikviruslösung auf ihren Blättern verreibt, nicht ganz und gar, sondern die Infektion

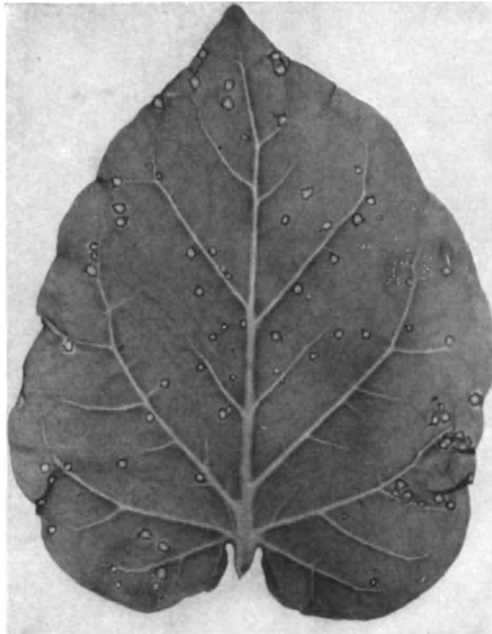


Abb. 6. Einzelherde von Tabakmosaikvirus auf einem Blatt von Nicotiana glutinosa

bleibt auf einzelne Stellen der behandelten Blattfläche beschränkt, die sich bald verfärben und dadurch leicht zu erkennen sind (Abb. 6). Man nennt diese Stellen „Lokalläsionen", d. h. „örtliche Verletzungen". Hier hat sich das Virus jeweils in eine relativ kleine Gruppe von Zellen eingenistet, wurde von ihnen vermehrt und brachte sie dadurch zum Absterben, ohne über diesen engen Bereich weiter vorzudringen. Man fand sehr bald heraus, daß die Zahl dieser Lokalläsionen in gewissen Konzentrationsbereichen ungefähr proportional der Viruskonzentration ist, d. h.

eine doppelt konzentrierte Viruslösung erzeugt doppelt soviel Flecke usw.

Auf den ersten Blick könnte es scheinen, als habe man hier endlich die Möglichkeit, einzelne Virusteilchen zu zählen. Tatsächlich ist es ziemlich sicher, daß jeder Fleck ursprünglich von einem einzigen Virusteilchen herrührt, das an dieser Stelle in eine Blattzelle eindrang, die beim Verreiben der Viruslösung ein wenig „angekratzt“ wurde. Leider wird aber bei dieser Prozedur nicht immer gerade da eine Zelle oberflächlich beschädigt und dadurch zur Aufnahme eines Virusteilchens bereitgemacht, wo ein solches zufällig hingerät. Mit anderen Worten: Bei diesem Test wird immer ein gewisser, nicht angebbarer Anteil des insgesamt aufgebrachten Virus verschwendet, weil er auf nicht aufnahmebereite Zellen trifft. Umgekehrt werden auch aufnahmebereite Zellen verschwendet, weil zufällig kein Virusteilchen mit ihnen in Berührung kommt. Bei genauerem Zusehen scheint es also fast, als sei dieser zunächst so erfreulich klar anmutende Test doch reichlich dubiös. Wenn man es richtig anfängt, gibt er aber recht zuverlässige Resultate. Zu diesem Zweck modifiziert man ihn z. B. so, daß man immer nur eine Blatthälfte mit der Viruslösung unbekannter Konzentration bestreicht, während die andere mit einer vorher eingestellten Standardlösung behandelt wird. Man bestimmt dann das Verhältnis der Fleckenzahlen von je zwei so behandelten Blatthälften auf möglichst vielen Testblättern und merzt damit statistische Schwankungen sowie physiologische Unterschiede in der Reaktionsbereitschaft individueller Blätter aus, prinzipiell natürlich wiederum umso besser, je fleißiger man ist, d. h. je mehr Blätter man in den Test einbezogen hat. Die exakte Auswertung des Testergebnisses erfordert dann noch ziemlich umständliche Rechnereien.

Der ideale Test, der eine wirklich absolute Zählung *aller* Virusteilchen in einer Lösung unbekannter Konzentration erlaubt, ließ sich lange Zeit nur bei jener besonderen Virusart verwirklichen, den schon mehrfach erwähnten Bakteriophagen. Auch aus diesem Grunde, nicht nur wegen der einfachen Gewinnbarkeit (S. 34), zogen sie das Interesse von Wissenschaftlern mit „quantitativer“ Geistesverfassung in immer größerem Umfange auf sich. Biophysiker und Biochemiker erkannten die einmalige Chance, die der

Virusforschung hier geboten war. Inzwischen ist die ganze Biologie im Begriff, mehr und mehr eine quantitative Wissenschaft zu werden, und zwar gleichsam von unten, von der Mikrobiologie und der Genetik her. Diese Entwicklung nahm vor allem von den angelsächsischen Ländern ihren Ausgang. Bei uns fällt es dem Rechenschieber oft noch recht schwer, sich gegenüber der Botanisiertrommel durchzusetzen.

Der Phagenzählungstest beruht auf einem ganz ähnlichen Effekt wie der Test für das Tabakmosaikvirus. Dieses erzeugt Flecken auf damit bestrichenen Blättern, die von Bezirken absterbender oder toter — durch das Virus getöteter — Zellen herrühren. Auch die Phagen töten die von ihnen befallenen Bakterienzellen. Aber nicht nur das, sie lösen sie auch auf. Wenn man demnach einen dichten, gleichmäßigen Bakterienrasen erzeugt, der jetzt also die Stelle des Tabakblattes vertritt, und eine Lösung darauf bringt, die einige hundert Phagenteilchen enthält, dann wird sich überall da, wo eines dieser Phagenteilchen sich auf dem Rasen absetzt, nach einiger Zeit ein Loch bilden, d. h. ein kreisförmiger Bereich, innerhalb dessen die Bakterienzellen aufgelöst wurden. Diese Löcher sind mit bloßem Auge sichtbar (Abb. 7), man kann sie leicht zählen, und die gefundene Zahl ist hier wirklich gleich der Zahl der Phagenteilchen in der aufgebrachten Menge Lösung. Das aber ist genau, was man wissen will!



Abb. 7. Glasschale mit geliertem, bakterienbewachsenem Nährboden. Phagenteilchen von verschiedenem Typ haben teils große (Typ T 3), teils kleine (Typ T 2) Löcher im trüben Bakterienrasen erzeugt

Man muß zugeben, es ist eine verblüffende Leistung, mit Hilfe dieses hübschen Tricks Teilchen einzeln für das bloße Auge „sichtbar“ zu machen, die kleiner sind als der zehntausendste Teil eines Millimeters. In Wirklichkeit sieht man

natürlich nicht die Teilchen selbst, sondern wieder einmal nur ihre Wirkung.

Was sich bei der Lochbildung abspielt, ist Folgendes: Eines dieser winzigen Virusteilchen läßt sich auf den dichtgepackten Bakterienzellen irgendwo nieder und infiziert dabei eine davon. Dies geschieht mit tödlicher Sicherheit — warum, werden wir später sehen — und nicht nur dann, wenn die Zelle, wie beim Tabakblatt, vorher etwas beschädigt wurde. Die infizierte Bakterienzelle macht nun innerhalb weniger Minuten ein paar hundert neue Phagenteilchen, worauf sie platzt und diese in die nächste Umgebung verstreut. Hier finden die neuen Phagenteilchen natürlich sofort weitere Bakterienzellen, die sie schleunigst ebenfalls infizieren, worauf nun schon ein paar tausend Nachkommen des ersten Teilchens erzeugt werden. Diese Vermehrungslawine setzt sich fort, bis schließlich, unter gleichzeitiger Produktion von Milliarden neuer Virusteilchen, soviel Bakterienzellen zerstört sind, daß der Defekt im sonst überall gleichmäßig trüben Zellrasen als klares, kreisrundes Loch sichtbar wird.

Vielleicht möchte mancher Leser wissen, weshalb man so sicher behaupten darf, daß die Zahl dieser Löcher mit der Zahl der Phagenteilchen in der geprüften Suspension tatsächlich identisch ist. Der Beweis ist nicht schwer zu führen, wenn man über eine möglichst saubere, d. h. beimengungsfreie und ziemlich konzentrierte Phagensuspension verfügt. Dann kann man nämlich die darin enthaltenen Virusteilchen, die eine charakteristische Gestalt besitzen (S. 65), unter dem Elektronenmikroskop direkt auszählen und das Ergebnis mit der Lochzahl vergleichen, die von der gleichen Suspension nach dem üblichen Testverfahren geliefert wird. Beide Zahlen stimmen bestens überein, und damit ist der gewünschte Beweis für die Zuverlässigkeit des Lochtests erbracht.

Es wurde bereits angedeutet, daß der Lochtest auch für tierpathogene Viren brauchbar zu machen war. Selbstverständlich läßt sich hier mit einem Rasen von Bakterienzellen nichts anfangen, denn diese Viren müssen Warmblüterzellen haben. Das Problem bestand also darin, solche Zellen zur Bildung eines entsprechenden Rasens zu veranlassen. Dies gelang schließlich —, keineswegs ohne anfänglich erhebliche Schwierigkeiten, trotz der

langjährigen Erfahrungen mit der Gewebezüchtung, auf die man sich stützen konnte. Jetzt ist die Technik bereits so gut durchgebildet, daß sie von jedem normal ausgestatteten Viruslaboratorium routinemäßig angewendet werden kann. Die Virusteilchen erzeugen in der gleichmäßigen Schicht von Warmblüterzellen, die den Boden der gläsernen Testschalen bedeckt, keine Löcher,



Abb. 8. Fleckförmige Zerstörungen in einer dünnen Schicht von künstlich gezüchtetem Hühnergewebe, hervorgerufen durch Teilchen des WEE-Virus

sondern runde, trübe Flecke abgestorbener, doch nicht aufgelöster Zellen. Die Flecke sind aber gut zu sehen und zu zählen (Abb. 8). In dieser Hinsicht herrschen also ähnliche Verhältnisse wie bei dem Blattest für das Tabakmosaikvirus, das befallene Zellen auch nur tötet, nicht auflöst. Man vergesse aber nicht, daß dieser letztere Test nur relative Mengenangaben und keine absoluten Angaben über Teilchenzahlen liefert!

4. Reindarstellung

So wie ein guter Test die Voraussetzung für jeden Versuch zur Reindarstellung eines Virus ist, so ist die Reindarstellung wiederum

Voraussetzung für die chemische Analyse und Strukturermittlung von Virusteilchen. Solange ein Viruspräparat noch erhebliche und unkontrollierbare Mengen von stofflichen Verunreinigungen enthält, kann man zwar schon viele interessante und aufschlußreiche Experimente bestimmter Art damit anstellen, aber chemische Experimente nicht. Die Verunreinigungen, meist herrührend von Zerfallsprodukten der Zellen, in denen das Virus hergestellt wurde, würden jedwedes analytische Resultat verfälschen. Gerade in der Darstellbarkeit vollkommen sauberer Viruspräparate liegt aber, davon hatten uns vorangegangene Überlegungen überzeugt, ein unschätzbarer Vorteil, denn erst damit werden die Viren in den Händen der exakten Naturwissenschaften Chemie und Physik zu einem Schlüssel, der die Konstruktion von mancherlei chemischen Schlössern offenbart, derer sich die lebende Zelle für ihre eigenen Zwecke und unter Verwendung eigener, kaum zugänglicher Schlüssel bedient. Um im Bilde zu bleiben — ein Virus ist eigentlich, wie sich immer mehr herausstellen wird, ein Nachschlüssel, ein Dietrich, dessen Benutzung in vielerlei Hinsicht ähnlich problematisch und — vielleicht nicht zuletzt deshalb — auch ähnlich aufregend ist wie die Benutzung metallener Dietriche für metallene Schlösser.

Der Chemiker pflegt meist die Kristallisierbarkeit eines Stoffes als einen ausreichenden Beweis für dessen Reinheit und Einheitlichkeit anzusehen. Deshalb räumte vor mehr als 20 Jahren die Mitteilung, das Tabakmosaikvirus sei kristallisiert worden, zunächst ganz von selbst alle Zweifel daran beiseite, in den isolierten Kristallen wirklich eine chemisch reine *Substanz* in Händen zu haben, bestehend aus lauter strukturell gleichartigen Molekülen, von denen jedes einzelne die Mosaikkrankheit hervorrufen und „sich“ zugleich uferlos vermehren kann. Diese Auffassung ist, das wissen wir schon aus dem vorhergehenden Kapitel, von etwas voreiligem Optimismus getragen gewesen. Man muß bedenken, daß es gerade beim Tabakmosaikvirus, obwohl es als erstes kristallin dargestellt werden konnte, bis heute noch keinen Test gibt, der absolute Zahlen für infektiöse Teilchen liefert. Die Viruskristalle könnten also durchaus infektiöse und nicht infektiöse, z. B. bei der Aufarbeitung inaktivierte, Teilchen nebeneinander im gleichen Kristallverband enthalten, ohne daß dies vorläufig

irgendwie festzustellen wäre. Man hat tatsächlich Grund genug anzunehmen, daß dies bis zu einem gewissen Grade wirklich nicht so selten der Fall ist. Die chemischen und physikalischen Unterschiede zwischen aktiven und inaktiven Teilchen können so geringfügig sein, daß man sie nicht auseinandersortieren kann.

Trotzdem ist und bleibt es von unbestreitbarer Bedeutung, daß die Kristallisierbarkeit eines Virus überhaupt erst einmal gezeigt werden konnte. In den Tagen, als diese Entdeckung gemacht wurde, wäre es jedem, der ein *amorphes*, also nicht zur Kristallisation zu bringendes Viruspräparat vorgewiesen hätte, sehr schwer geworden, damit auch nur einen Hund hinter dem Ofen hervorzulocken, selbst wenn es zu 100% aus aktiven Virusteilchen bestanden hätte. Kein Mensch hätte an die Einheitlichkeit des Präparates geglaubt, und vor allem: Kein Mensch, vielleicht nicht einmal der Hersteller des amorphen Präparates selbst, wäre auf die Idee gekommen, sein Virus sei „nur" ein Stoff und nicht ein Organismus. Dazu gehörte erst noch die scheinbare Verletzung eines allgemeinen, wiewohl durch nichts zwingend gemachten Glaubenssatzes, daß nämlich nur Stoffe kristallisieren, Organismen aber nicht. Weil eine Änderung dieses Satzes unwillkürlich für undenkbar gehalten wurde, hatten es die Viren plötzlich so leicht, als Stoffe anerkannt zu werden. Man muß sagen: glücklicherweise, denn nur dadurch kam erneut Bewegung in eines der interessantesten naturwissenschaftlichen Arbeitsgebiete. Nachdem das geschehen war, konnten Rückfälle in alte, verschwommene Spekulationen über „das" Leben und allerhand sonstige, z. T. auch durchaus berechtigte Bedenken echten Fortschritten nicht mehr gefährlich werden, sondern höchstens noch nützen.

Nachdem der erste Schreck vorüber war, versuchte selbstverständlich mancher Kämpfer wider einen (falsch verstandenen) Materialismus und Mechanismus seine Stimme zu erheben und die Viren doch wieder für, wenn auch primitive, *Organismen* zu erklären. Damit allein ist natürlich keinerlei echte Einsicht gewonnen, sondern allenfalls ein Streit um Worte vom Zaun gebrochen. Schließlich sind auch Atome und Moleküle organisiert, aber warum weigert sich jedermann mit Recht, diese Gebilde generell als „Organismen" zu bezeichnen? Es muß noch etwas Neues hinzukommen, und die einzig wichtige Frage ist, was! Bei den Viren

kommt tatsächlich *nichts* Neues hinzu, sondern es sieht nur so aus. Ihre Belebtheit ist nichts als Schein, der nur trügt, wenn man um eine brauchbare Definition von „Leben“ verlegen ist. In Wirklichkeit sind sie, wie alle Moleküle, rein statische Gebilde, solange sie sich selbst überlassen bleiben. Nur unter besonderen Umständen kann sich das Virusteilchen für kurze Zeit ein Scheinleben borgen, und zwar von einem echten Organismus, einer lebenden Zelle, in die es hineingerät. Erst eine Zelle verfügt über das „Neue“, und ich denke, meine Leser werden dem II. Kapitel entnommen haben, worin es besteht. Es besteht in einem autonomen, selbstgesteuerten Zusammenspiel von chemischen Fließbändern, die zwar auch aus lauter statischen Komponenten, d. h. chemischen Molekülen aufgebaut sind. Aber weil diese passend ausgesucht und kombiniert sind, müssen sie, indem sie ganz zwangsläufig nach chemischen Gesetzen miteinander reagieren, im Endeffekt allesamt, jedes an seinem Platz, dafür sorgen, daß sich dieses ganze chemische „Kombinat“ selbst ergänzt und vermehrt.

Wenigstens das Prinzip einer solchen spezifischen, zyklischen Dynamik ist, das darf man behaupten, für uns heute schon deutlich genug zu erkennen, und damit ist endlich einmal klar formuliert, was unter „Leben“ auf der untersten Stufe, im Bereich rein chemischer Wechselwirkungen, zu verstehen ist. Leben können also überhaupt nur Gebilde zeigen, die auf Grund einer geeigneten Zusammensetzung aus *sehr* vielen verschiedenen, chemischen Komponenten eine autonome Dynamik nach dem genannten Prinzip der verteilten Rollen zu entfalten vermögen. Nur solche Gebilde sollte man „Organismen“ nennen, denn hier tritt zu einer statisch-räumlichen Organisation, über die die Viren (in erheblich geringerem Umfang) *auch* verfügen, noch eine auf Dynamisch-Zeitliches ausgerichtete Organisation hinzu, über die die Viren *nicht* verfügen.

Inzwischen macht sich niemand mehr Sorgen, wenn ein von ihm gewonnenes Viruspräparat trotz augenscheinlicher Reinheit nicht kristallisieren will. Die Kristallisierbarkeit ist weder für die Feststellung der Reinheit noch für die Klassifizierung als Virus (statt als Organismus) von wesentlicher Bedeutung geblieben. Für die Reinheit z. B. hat man andere, z. T. wesentlich verläßlichere Kriterien. Seit man bemerkte, daß die Fähigkeit von Teilchen,

sich zu Kristallen zusammenzulagern, von bloßen Zufälligkeiten ihrer äußeren Form, der Verteilung elektrischer Ladungen auf ihrer Oberfläche usw. stark abhängig ist, wurde es mehr zum Sport und zu einer Angelegenheit ästhetischer Befriedigung, Viruspräparate so lange mit raffinierten Mitteln zu kitzeln, bis sie sich — vielleicht — zur Bildung von manchmal wirklich sehr schönen

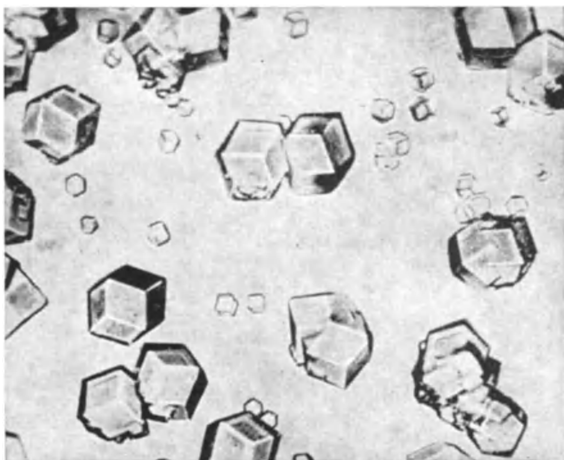


Abb. 9. Kristalle des „bushy stunt"-Virus. Vergr. etwa 300fach. Auch diese besonders wohl ausgebildeten Kristalle bauen sich aus kugelförmigen Virusteilchen auf (vgl. Abb. 3), doch genügt die Vergrößerung bei weitem nicht, um sie sichtbar werden zu lassen

Kristallen bequemen (Abb. 9). Die Lösung echter Probleme bleibt davon unberührt. Bis man aber überhaupt so weit kommt, Viruskristalle zu erhalten — oder, wie gesagt, nicht kommt —, muß man jedenfalls meist eine Periode mühevoller Experimente durchstehen, die wenig Abwechslung bieten.

Wenn man einen bestimmten Stoff von anderen, die einen nicht interessieren, abtrennen will, muß er vor allem in seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften von diesen genügend verschieden sein, sonst ist der Reinigungsversuch ein hoffnungsloses Beginnen. Diese Voraussetzung ist bei den Viren meist gegeben. Für die Abtrennung kommen hier hauptsächlich zwei Verfahren in Betracht: die Ausnützung von Löslichkeitsunterschieden und

die Ausnützung des meist ziemlich hohen Teilchengewichtes der Viren im Verhältnis zum Teilchengewicht der Begleitstoffe, die aus zerstörten Zellen oder Geweben stammen.

Das erste Verfahren ist technisch im Grunde sehr einfach. Viren sind oft in schwach saurem Wasser oder in Wasser, das viel Salz enthält, schlecht löslich. Man braucht also nur zur rohen Viruslösung, die man durch schwaches Zentrifugieren geklärt hat, (z. B. zum oft zitierten Tabakpreßsaft!), etwas Säure oder ein geeignetes Salz hinzuzugeben, dann kann sich das Virus nicht mehr in Lösung halten und setzt sich als fester Niederschlag ab. Allerdings nicht allein. Es sind ihm so gut wie immer noch erhebliche Mengen von anderen Stoffen beigemischt, die Säure oder Salz ebenfalls nicht mögen oder vom Virus einfach „mitgerissen" werden. Aber alle anderen, denen eine solche Behandlung gleichgültig ist, und das ist schon ein hoher Prozentsatz der unerwünschten Verunreinigungen, bleiben in der Flüssigkeit gelöst und können nun mit dieser ab- und weggegossen werden.

Daß das gesuchte Virus wirklich im Niederschlag steckt und nicht etwa in der Lösung verblieben ist, kann man natürlich weder direkt sehen noch von vornherein voraussagen. Vielleicht war nicht genug Säure oder Salz zugegeben worden, oder das Virus hat die Behandlung damit nicht vertragen und nun seine Infektionsfähigkeit eingebüßt! Hier muß sich der Biochemiker sein künstliches Auge einsetzen, d. h. den quantitativen Test zu Rate ziehen. Von jetzt an hat der Test bei *jedem* Reinigungsschritt zu entscheiden, wo, d. h. in welcher der gewonnenen Fraktionen, das aktive Virus geblieben ist. Man kann sich wohl vorstellen, daß unter diesen Umständen viel Fleiß und Hartnäckigkeit dazugehören, die ganze Sache durchzustehen, besonders wenn der Test umständlich und zeitraubend ist. In praxi hat man meist im Handumdrehen 10 oder 20 verschiedene Fraktionen beisammen, die alle durchgetestet sein wollen, ehe man weitermachen kann. Man darf sich noch glücklich schätzen, wenn das Virus diese langen Zwischenpausen ohne Aktivitätsverlust überdauert. Sonst kann man zu allem Überfluß jedesmal wieder von vorn anfangen mit der Auftrennung in Fraktionen.

Ist man auf Grund des Testes sicher, daß das Virus z. B. im ausgefallenen Niederschlag darinsteckt, dann wird man diesen

vielleicht in reinem Wasser wieder auflösen und die ganze Prozedur mit Säure oder Salz ein- oder mehrmals wiederholen, um so nach und nach immer mehr von den unerwünschten Begleitstoffen loszuwerden. Der Phantasie und Geschicklichkeit sind dabei keine Grenzen gesetzt bezüglich kleinerer oder größerer Varianten in der Weiterbehandlung und der Einbeziehung anderer Verarbei-

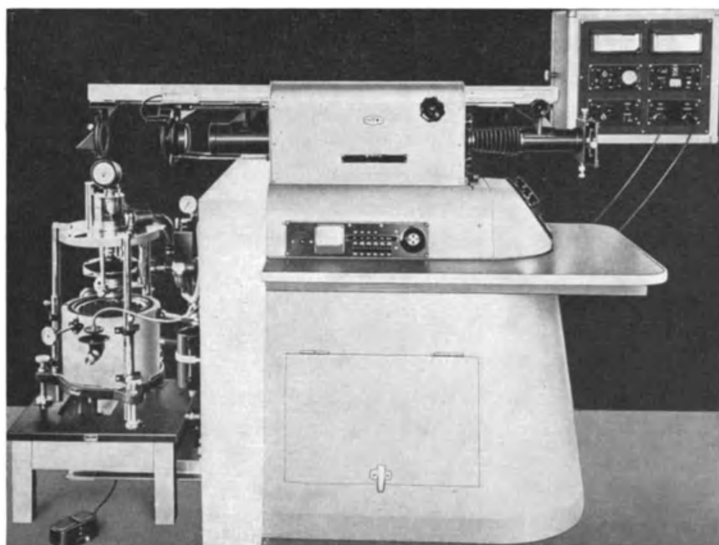


Abb. 10. Gesamtansicht einer Ultrazentrifuge: links die eigentliche, preßluftgetriebene Zentrifuge (geöffnet), rechts die optische Zusatzeinrichtung

tungsmethoden. Da es uns hier aber nur um ein allgemeineres Verständnis geht, wollen wir nicht näher darauf eingehen.

Hilft schließlich abwechselndes Lösen und Fällen nicht mehr weiter und hat man trotzdem den Verdacht, daß das Virus noch nicht sauber ist, dann kann man — u. U. auch gleich von vornherein, z. B. bei Bakteriophagen — sein relativ hohes Teilchengewicht für die weitere Reinigung heranzuziehen versuchen. Dazu benötigt man eine besonders schnellaufende Zentrifuge, von der schon im ersten Kapitel die Rede war. Sie heißt Ultrazentrifuge, und man kann mit ihr, wenn man sie schnell genug drehen läßt, sogar festen Zucker aus einer wäßrigen Zuckerlösung herausholen (Abb. 10).

Für die Virusteilchen, die etwa 10000 mal größer und schwerer sind als Zuckermoleküle, braucht man sie nicht so zu überanstrengen, sondern kann sich mit einer geringeren Tourenzahl begnügen. 30—50000 Umdrehungen in der Minute benötigt man aber immerhin doch noch. Um eine Vorstellung von der Größe dieser Drehgeschwindigkeit zu geben: Ein Punkt am äußeren Umfang des Drehkörpers oder „Rotors" hat dabei ungefähr die Geschwindigkeit einer Pistolenkugel!

Die Viruslösung wird also in kleine Röhrchen aus zähem Kunststoff gefüllt — Glas würde bei der hohen Drehzahl platzen —,

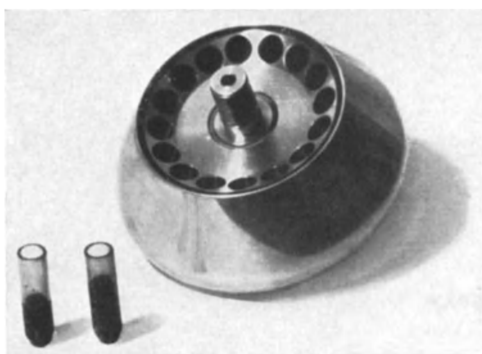


Abb. 11. Drehender Teil (Rotor) einer Ultrazentrifuge, in dem Virusteilchen abgeschleudert werden können. Die Bohrungen im Rotor nehmen die mit virushaltiger Flüssigkeit gefüllten Röhrchen auf

darauf kommen die Röhrchen in den Zentrifugenrotor (Abb. 11), und die irrsinnige Karussellfahrt kann beginnen. Nach einer Stunde vielleicht stellt man die Maschine wieder ab und findet dann am Boden der Röhrchen eine feste Abscheidung, die, so hofft man natürlich, aus reinem Virus besteht. Das wird i. a. auch der Fall sein, wenn die zentrifugierte Lösung nicht noch andere Teilchen von annähernd Virusgröße enthielt. Diese würden ganz unvermeidlich mit dem Virus zusammen auf den Boden des Röhrchens absinken, und in solchen Fällen hilft die Ultrazentrifuge nichts bei der Virusreinigung. Verunreinigende Teilchen von der Größe der Virusteilchen muß man auf andere Weise loszuwerden versuchen.

Zu diesem Zweck nutzt man z. B. auch die Tatsache aus, daß winzige Materieteilchen sehr oft von Natur aus, d. h. auf Grund ihrer individuellen chemischen Struktur, trotz gleicher Größe eine verschiedenstarke elektrische Ladung tragen. Diese Ladung ist für jede Art von Teilchen unter gewissen Voraussetzungen konstant und ebenso charakteristisch wie sein Gewicht. Von zwei Teilchen gleicher Größe, doch verschieden starker Ladung wandert nun dasjenige in einem elektrischen Feld, d. h. einfach zwischen einem Plus- und einem Minuspol, schneller, das die größere Ladung trägt. Hat man also eine Lösung, die eine Mischung von Teilchen verschiedener Ladung enthält, dann braucht man nur einen Gleichstrom hindurchzuschicken, und schon beginnen sie ihren Langstreckenlauf, wobei sie sich je nach ihrer Ladung zu Gruppen von verschiedener Schnelligkeit zusammenfinden, die sich, je länger der Versuch dauert, umso weiter auseinanderziehen. Um ihnen dazu genügend Gelegenheit zu geben, läßt man das Ganze in einem langen, engen, meist U-förmig gebogenen Rohr vonstatten gehen.

Mit optischen Tricks, die eine allgemein bekannte Erscheinung ausnützen, kann man sogar, das ist natürlich besonders wichtig, die jeweiligen Standorte der einzelnen Gruppen im Rohr feststellen. Jeder hat schon einmal das Flimmern der Luft über einem heißen Dach oder einem Schornstein gesehen. Hier sieht man tatsächlich etwas „eigentlich" Unsichtbares, nämlich Luft, und zwar heiße Luft in kalter. Das liegt daran, daß Lichtstrahlen von heißer Luft, weil sie „dünner" ist, weniger stark gebrochen werden als von kalter. So kommen die Verzerrungen des Hintergrundes zustande, die uns als Flimmern erscheinen. An den Stellen im Rohr, wo sich eine Gruppe mit gleicher Geschwindigkeit wandernder, unsichtbarer Teilchen befindet, wird aber durchfallendes Licht ebenfalls stärker gebrochen als da, wo ein Zwischenraum bis zur nächsten Gruppe, also nur reines Wasser ist. Das erzeugt auch hier eine Hintergrundsverzerrung, die den Standort der Gruppe genau angibt. Man braucht das Rohr schließlich nur noch zwischen den einzelnen, auseinandergezogenen Gruppen abzuklemmen, dann hat man jede für sich säuberlich in der Falle und kann nun testen, welche davon aus Virusteilchen besteht.

Offensichtlich ist diese Methode der sog. „Elektrophorese" (d. h.: Elektro-Transport) auch sehr gut geeignet, nachzuprüfen,

ob ein Präparat elektrisch geladener Teilchen einheitlich ist oder nicht. Wenn sie alle gleich schnell wandern und dieselbe Größe haben, müssen sie alle eine gleichgroße Ladung tragen, und dann ist es schon sehr unwahrscheinlich, daß in Wirklichkeit doch noch eine Mischung vorliegt, die aus chemisch voneinander verschiedenen und nur zufällig haargenau gleich stark geladenen Teilchen besteht.

Für präparative Zwecke ist die Elektrophorese meist zu umständlich. Sie hat aber den großen Vorteil, auch bei äußerst empfindlichen Substanzen anwendbar zu sein, weil diesen dabei meist nicht das geringste Ungemach widerfährt. Darin übertrifft sie noch die Ultrazentrifuge, denn hier ist das dichte Zusammenpressen der ausgeschleuderten Substanz am Boden der Röhrchen manchmal das kritische, zu unerwünschten Effekten führende Moment.

Übrigens läßt sich auch die Ultrazentrifuge dazu benutzen, Präparate von Virusteilchen auf Einheitlichkeit zu prüfen. Während bei der Elektrophorese *gleich stark geladene* Teilchen gleich schnell wandern, wandern in der Ultrazentrifuge *gleich schwere* Teilchen gleich schnell, und zwar vom Drehmittelpunkt fort. Mischungen von Teilchen verschiedenen Gewichtes trennen sich demnach auch hier in Gruppen (verschiedener *Sink*geschwindigkeit) auf, die man mit den schon geschilderten optischen Mitteln im Zentrifugenröhrchen auf ihrer Wanderung verfolgen und gegebenenfalls abfangen kann. Ist während der Zentrifugierung nur *eine* Gruppe festzustellen, dann sind auch alle vorhandenen Teilchen von derselben Größenklasse, das Präparat ist also unter diesem Gesichtspunkt einheitlich.

Während sich aus der elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit eines Teilchentyps die Teilchen*ladung* ohne allzugroße Umstände berechnen läßt — wir hörten ja, daß beide in einem bestimmten Abhängigkeitsverhältnis stehen —, läßt sich aus der Sinkgeschwindigkeit in der Zentrifuge das Teilchen*gewicht* ableiten, denn hier besteht, wie schon im ersten Kapitel angedeutet, ein ganz entsprechender quantitativer Zusammenhang. Einmal bewegen meßbare elektrische Kräfte das Teilchen vom Fleck, das andere Mal meßbare Fliehkräfte. In die Berechnungen geht übrigens u. a. auch die äußere Gestalt der Teilchen

ein, so daß man die Möglichkeit hat, Aussagen darüber zu machen, ehe man sie überhaupt zu Gesicht bekommt. So wußte man z. B. schon ziemlich lange vor der Erfindung des Elektronenmikroskopes, daß die Teilchen des Tabakmosaikvirus stäbchen- und nicht kugelförmig sind!

Erst wenn ein Viruspräparat bei den beiden zuletzt besprochenen Prozeduren, der Elektrophorese und der Ultrazentrifugierung, keine Beimengungen mehr zu erkennen gibt, besteht einige Aussicht, aber, wie gesagt, keineswegs die Sicherheit, es auch zur Kristallisation bringen zu können. Meist wendet man hierbei wieder die Methode der Verdrängung aus der Lösung durch zugefügte Salze an. Nur muß man die Zugabe von Salz jetzt sehr langsam und vorsichtig vornehmen — möglichst auch im Kältelabor bei Temperaturen in der Nähe des Gefrierpunktes — sonst fällt das ganze Virus auf einmal und viel zu rasch aus, und dann ist es fast immer amorph. Nur wenn man ihm genügend Zeit läßt, kann man — oft erst nach Tagen — mehr oder weniger wohlgeformte Kristalle auf dem Boden des Glaskolbens, in dem man die Operation vornahm, bewundern.

Damit haben wir dem Biochemiker bei seinen Versuchen, sich reine Viruspräparate zu verschaffen, genügend lange auf die Finger gesehen. Jetzt interessiert uns noch, was er weiter damit anfängt.

5. Chemische Charakterisierung und ein paar Spekulationen

Zu allererst macht er damit etwas scheinbar ganz Furchtbares. Kaum hat er sein reines Präparat in Händen, steckt er es in eine Glasröhre und verbrennt es! Diese Handlungsweise ist indessen nicht auf geistige Überanstrengung in den vorangegangenen Wochen, Monaten oder Jahren des Kampfes um ein sauberes Präparat zurückzuführen, sondern dient einem ganz bestimmten Zweck, der „Elementaranalyse". Bei der Verbrennung wandelt sich jeder beliebige organische Stoff — dazu gehören auch die Viren — in sehr einfache Verbindungen wie Kohlensäure, Wasser, Ammoniak, Phosphorsäure, Schwefelsäure usw. um. Die aus einer genau gewogenen Menge organischer Substanz bei der Verbrennung entstehenden Gewichtsmengen dieser einfachen Verbin-

dungen lassen sich sehr exakt bestimmen, und dann ist es für den Chemiker ein Kinderspiel, daraus zu berechnen, wieviel Prozent von jedem der in Betracht kommenden Elemente Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Phosphor, Schwefel usw. die verbrannte Substanz enthält. Das muß er aber wissen, denn daraus gewinnt er die ersten Anhaltspunkte für den strukturellen Aufbau und damit die chemische Klassifizierung der verbrannten Substanz. Zu diesem Ende helfen ihm noch weitere chemische Proben, die unendliche Fülle von Möglichkeiten für die räumliche Anordnung und Verknüpfung der verschiedenen, gefundenen Atomarten einzuengen, bis er schließlich sicher weiß, daß z. B. sein Viruspräparat aus zwei Hauptkomponenten zusammengesetzt ist, von denen die eine unter dem Namen „Eiweiß“ oder „Protein“ allgemein bekannt ist, während die andere, nur den engeren Fachgenossen nicht fremd, den Namen „Nucleinsäure“ (wörtlich: Kernsäure) führt. Sie verdankt ihn der Tatsache, daß man sie zuerst in Zellkernen in großer Menge entdeckte, ohne für lange Zeit die geringste Ahnung zu haben, welche Funktionen sie hier hat.

Die eifrigen Bemühungen der Biochemiker um die Darstellung immer neuer Viren in chemisch reiner Form brachten bald eine wichtige Erfahrungstatsache zutage, die man heute wohl schon ruhig kurz und knapp als „Gesetz“ formulieren kann: Es gibt keine Viren, die frei von Protein oder frei von Nucleinsäure sind. Stets kommen diese beiden chemischen Körper *zusammen* in jedem beliebigen Virusteilchen vor. Viele Virusarten scheinen aus überhaupt nichts anderem zu bestehen. Dahinter muß etwas Wichtiges stecken!

Es wäre verfehlt zu glauben, daß Protein immer gleich Protein und Nucleinsäure immer gleich Nucleinsäure ist. Ganz im Gegenteil! Die Strukturprinzipien, nach denen beide chemischen Körperklassen aufgebaut sind, erlauben so viele Variationen, daß fast unendlich viele verschiedene Proteine und Nucleinsäuren denkbar sind. Für beide Körperklassen steht eine bestimmte Anzahl von chemisch voneinander verschiedenen Bausteinen zur Verfügung, die an bestimmten Stellen so eingerichtet sind, daß sie sich hier miteinander verhäkeln, d. h. feste chemische Bindungen untereinander herstellen können. Darüber, wie solche Verknüpfungen (von der Zelle oder vom Chemiker) willkürlich zuwege gebracht

werden und was für komplizierte, räumliche Gebilde dabei herauskommen können, wenn sehr viele (gleichartige oder unterschiedliche) Bausteine zum Verbauen angeboten werden, war im zweiten Kapitel schon einmal die Rede.

Die Bausteine, aus denen sich *Proteine* zusammensetzen, nennt der Chemiker „Aminosäuren". Sie bestehen meist aus nur wenigen Kohlenstoff-, Wasserstoff-, Stickstoff-, Sauerstoff- und allenfalls noch Schwefelatomen und haben alle mindestens je zwei Stellen in ihrer Struktur, die für eine gegenseitige Bindung in Betracht kommen. Deshalb kann man sie z. B. zu langen Ketten zusammenfügen, und zwar in ganz beliebiger Reihenfolge. Nehmen wir vier verschiedene Aminosäuren und stellen wir fest, wieviel viergliedrige Ketten sich daraus aufbauen lassen! Erstens könnte man Ketten machen, die immer nur *eine* der vier Aminosäuren enthalten, also z. B. AAAA oder BBBB usw. Dann könnte man jeweils noch eine andere hinzunehmen, also z. B. ABBB oder BAAA oder ABAA usw., bis man schließlich alle diese Möglichkeiten erschöpft hat und nun mit allen vier Aminosäuren gleichzeitig weiterkombiniert, z. B. ABCD oder ACBD oder DCBA usw. Man sieht, schon mit nur vier solchen Bausteinen und bei Beschränkung auf nur vier Kettenglieder kann man eine ganz verblüffende Menge von Anordnungen finden. Für den Aufbau von Proteinen stehen nun aber nicht nur vier, sondern rund dreißig verschiedene Aminosäuren zur Verfügung, und die Proteinketten enthalten nicht nur vier Glieder, sondern hunderte bis tausende! Die Kombinationsmöglichkeiten erreichen hier vollkommen unvorstellbare, superastronomische Größenordnungen, die natürlich durch Probieren auch nicht entfernt mehr abgeschätzt werden können. Nur der Mathematiker kann ihre Zahl noch berechnen. Doch selbst er würde in Schwierigkeiten geraten, wenn wir ihm mitteilen müßten, daß manche Aminosäuren auch so eingerichtet sind, daß sie über drei oder mehr Verknüpfungsstellen verfügen, so daß sie zu Verzweigungspunkten für die Bildung flächiger oder räumlicher Gitterstrukturen werden können!

Obwohl die theoretisch mögliche Zahl von unterschiedlich aufgebauten Proteinen derart unübersehbar groß ist, steht der Chemiker doch nicht vollkommen hilflos vor dem Problem, Proteine voneinander zu unterscheiden, selbst wenn er ihren Feinbau im

einzelnen gar nicht kennt. Erstens hat er die Möglichkeit, solche Riesenmoleküle nach Teilchenladung und Teilchengewicht zu charakterisieren, wie wir bereits wissen. Wenn er sie in die einzelnen Aminosäuren zerlegt, was nicht schwierig ist, dann erfährt er außerdem wenigstens ihre Brutto-Zusammensetzung in Bezug auf diese Bausteine, und das ist auch schon viel wert. Neuerdings sind aber sogar Methoden entwickelt worden, mit denen man tatsächlich die *Reihenfolge* der Aminosäuren in den Proteinketten bestimmen kann. Damit ist man nunmehr in der Lage, endlich der Feinstruktur der Proteinmoleküle direkt zu Leibe zu rücken. Es ist nur eine Heidenarbeit, denn je länger die untersuchte Kette ist, umso mehr nicht gerade einfache Operationen erfordert ihr stufenweiser Abbau. Deshalb ist man in dieser Richtung auch noch nicht allzu weit vorgedrungen.

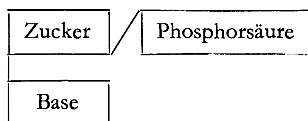
Auf sehr eigenartige Weise drückt sich der individuelle Feinbau von Proteinen aus, wenn man sie in geeignete Warmblüterorganismen einspritzt, indem diese dadurch zur Bildung sog. Antikörper veranlaßt werden. Die Antikörper sind im Blutserum der behandelten Organismen enthalten und reagieren meist sehr spezifisch nur mit dem Proteintyp, der sie hervorrief. Diese spezifische Reaktion, bei der es zu einer gegenseitigen Bindung von Protein und Antikörper kommt, läßt sich technisch auf die verschiedenste Weise so ausgestalten, daß sie zur Differenzierung und Charakterisierung von Proteinen hervorragende Dienste leistet. Diese brauchen noch nicht einmal in reiner Form vorzuliegen. Auch die Wassermannsche Reaktion, die wir wegen ihrer technischen Kompliziertheit nicht näher erklären wollten (S. 37), beruht im Grunde auf der spontanen Bindung zwischen einem Protein (z. B. Virusprotein) und seinem Antikörper.

Soviel über Zusammensetzung, Struktur und Charakterisierung von Proteinen. Gegenüber den *Nucleinsäuren* ist der Chemiker bisher in einer viel übleren Lage. Die Art ihres Aufbaus scheint zwar weit weniger Möglichkeiten für Variationen zu bieten als die der Proteine, doch bleiben noch mehr als genug, und mit chemischen Methoden ist den Nucleinsäuren in gewisser Beziehung schlechter beizukommen als den Proteinen. Antikörper rufen sie offenbar überhaupt nicht hervor, sonstige verwertbare Wirkungen auch nicht, und deshalb ist man zu ihrer Charakterisierung

vorläufig praktisch ausschließlich auf die Feststellung ihrer Bruttozusammensetzung aus den für sie typischen Bausteinen angewiesen, ohne zu wissen, ob man vollkommen einheitliche Präparate hat oder nicht.

Die Bausteine sind keine Aminosäuren, sondern sog. „Nucleotide". Jedes Nucleinsäuremolekül setzt sich aus einer sehr großen Anzahl — wiederum kettenförmig aneinandergereihter — Nucleotide zusammen. Es sind aber in einem Nucleinsäuremolekül nicht bis zu dreißig Arten von Bausteinen, sondern praktisch nur vier verschiedene Nucleotidtypen vertreten, und Verzweigungen oder gar Vernetzungen treten wahrscheinlich nicht auf. Nucleinsäuremoleküle scheinen also immer lange Fäden zu sein. Darin liegt die Vereinfachung gegenüber der Proteinstruktur. Daß trotzdem noch eine ungeheure Zahl von Kombinationsmöglichkeiten besteht, macht man sich leicht klar, wenn man sich überlegt, in wieviel verschiedenen Reihenfolgen man die Buchstaben A, B, C und D aufschreiben kann, wenn man aus ihnen eine Kette bilden darf, in der jeder von ihnen tausendmal und öfter vorkommt.

Die Nucleotide sind nicht einfache chemische Verbindungen, wie die Aminosäuren, sondern setzen sich aus drei verschiedenen voneinander trennbaren Komponenten zusammen: einem Molekül „Base" (chemische Bezeichnung für das Gegenteil von „Säure"), einem Molekül Zucker und einem Molekül Phosphorsäure, die in bestimmter Weise miteinander verknüpft sind:



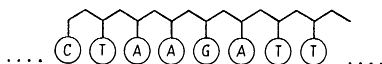
Der Zucker ist nicht in allen Nucleotiden der gleiche. Manche enthalten einen Zucker namens „Ribose", andere einen Zucker namens „Desoxy-ribose". Die Chemiker fanden heraus, daß es demgemäß auch zwei Hauptklassen von Nucleinsäuren gibt: Ribonucleinsäure und Desoxyribonucleinsäure (wir werden sie künftig mit RNS und DNS bezeichnen!). Merkwürdigerweise gibt es nämlich keine in Bezug auf die beiden Zucker „gemischten" Nucleinsäuren. Es reihen sich entweder ausschließlich solche Nucleotide aneinander, die Ribose enthalten oder ausschließlich solche

mit Desoxyribose als Zuckerkomponente. Zellen enthalten sowohl RNS wie DNS. Es scheint jedoch keine Virusteilchen zu geben, die unzweifelhaft beide Nucleinsäurearten nebeneinander beherbergen. In ihnen kommt entweder nur RNS oder nur DNS vor. Tabakmosaikvirus z. B., und viele andere pflanzen- und tierpathogene Viren, enthalten RNS, Bakteriophagen dagegen DNS.

Während also in einem gegebenen Nucleinsäurefaden keine Abwechslung in Bezug auf den Nucleotid-Zucker und die Phosphorsäure herrscht, ist dies sehr wohl der Fall hinsichtlich der Nucleotid-Basen. Für den Aufbau von DNS z. B. stehen vier verschiedene Nucleotide zur Verfügung, die zwar alle den Zucker „Desoxyribose" enthalten, sich aber bezüglich der Basenkomponente voneinander unterscheiden. Bezeichnet man die vier Basen durch die Anfangsbuchstaben ihrer chemischen Namen, d. h. mit A, C, G und T*, den Zucker Desoxyribose durch einen Vertikalstrich und die Phosphorsäure durch einen darangesetzten Winkel, dann lassen sich die vier DNS-Nucleotide strukturell einfach symbolisieren durch



Um sich ein anschauliches Bild davon machen zu können, wie aus Tausenden dieser Nucleotide ein DNS-Faden aufgebaut wird, braucht man nur noch zu wissen, daß die Phosphorsäure das verbindende Glied darstellt. Sie greift von ihrem „eigenen" Zuckermolekül über auf das des benachbarten Nucleotids und bindet dieses auch. Wir brauchen also Symbole wie die obigen nur zusammenzuschieben, dann entsteht das Abbild eines DNS-Fadens:



Die Reihenfolge ist, wie gesagt, prinzipiell beliebig, und die Zahl der Kombinationsmöglichkeiten bei größeren Fadenlängen daher sehr hoch.

Weiteres brauchen wir vorläufig von der Struktur der Proteine und Nucleinsäuren, diesen beiden wichtigsten Komponenten eines Virusteilchens, nicht zu wissen. Der Leser wird vielleicht schon

---

* Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin

stöhnen und sich jedenfalls auch so eine genügende Vorstellung davon machen können, als welch' enorm komplizierte Struktur sich ein Virusteilchen darbietet, wenn man bis auf die Anordnung der Bausteine (Aminosäuren und Nucleotide) oder gar der Atome in diesen Gebilden zurückgreift. Man braucht das aber nicht unbedingt zu tun, sondern kann sich vorläufig mit einer Differenzierung in die beiden Hauptkomponenten begnügen und zunächst einmal herauszufinden versuchen, welche weitere Bewandtnis es mit ihnen hat.

Im Augenblick wollen wir uns mit ein paar Spekulationen zu diesem Punkt zufriedengeben, so wie das anfänglich auch diejenigen taten, die als erste versuchten, sich in die gegebene Situation und die durch sie gebotenen Möglichkeiten hineinzudenken. Man stellte also zunächst fest: Virusteilchen bestehen aus Protein und Nucleinsäure, und sie sind „selbstvermehrungsfähig". Wo gab es etwas Ähnliches, um Vergleiche ziehen und die Situation womöglich verallgemeinern zu können? Offensichtlich in den Zellkernen! Diese enthalten lange, fadenförmige Gebilde, die ebenfalls aus Protein und Nucleinsäure bestehen, „Chromosomen" heißen und sich bei jeder Zellteilung unter vollkommener Wahrung ihrer z. T. noch mikroskopisch erfaßbaren, strukturellen Besonderheiten exakt verdoppeln. Freilich sind diese Chromosomen riesengroß im Verhältnis zu einem Virusteilchen, aber man war auf Grund von mancherlei Experimenten zu der Auffassung gelangt, daß sie sich aus viel kleineren, diskreten Untereinheiten zusammensetzen, die man „Gene" nannte. Als Erbfaktoren sind sie von entscheidender Bedeutung für die Ausbildung und Aufrechterhaltung aller charakteristischen Eigenschaften eines Organismus über die Generationen hinweg. Wenn man den Genen auch noch „Selbstvermehrungsfähigkeit" zuschrieb, waren sie also schon recht gut mit den Viren in Analogie zu setzen.

Daß man auf diesen Aspekt der Selbstvermehrungsfähigkeit der Gene so erpicht war und bis heute ist, hat seinen guten Grund. Im II. Kapitel wurde ausführlich auseinandergesetzt, daß in der Zelle chemische Fließbänder operieren, die mit Enzymen als „Arbeitern" besetzt sind. Aufgabe dieser Enzyme ist es, bestimmte Stoffe ab- und andere, die die Zelle benötigt, Schritt für Schritt aufzubauen. Zu den von der Zelle benötigten Stoffen gehören

aber natürlich auch die Enzyme selbst. Deshalb müßte die Zelle also u. a. spezielle Enzyme zum Aufbau ihrer Enzyme haben, und zum Aufbau dieser speziellen Enzyme wieder spezielle Enzyme usw. usw. Wo soll das je enden? Nach einem solchen Konstruktionsprinzip kann eine Zelle unmöglich funktionieren, es würde ins Uferlose führen und keinen geschlossenen Organismus liefern. Irgendwo muß also ein „Kurzschluß“ in der ganzen Anordnung vorhanden sein, damit ein wirklicher „Kreisprozeß“ mit einer endlichen Anzahl von stofflichen Mitgliedern, die ihn und ihren eigenen Bestand durch ihre chemische Aktivität aufrecht erhalten, zustandekommen kann. Da verfiel man auf die Gene als Kurzschlußglied.

Das ist eine Vermutung, die gar nicht so an den Haaren herbeigezogen ist, wie man vielleicht denken könnte. Man weiß ja, daß die Gene sich als „Erbfaktoren“ betätigen, d. h. von ihnen hängt es ab, was eine Zelle samt allen ihren Nachkommen chemisch tun kann oder nicht tun kann. Diese Kommandogewalt der Gene kommt, wie man weiß, im wesentlichen dadurch zustande, daß jedes individuelle Gen irgendwie dafür sorgt, daß ein ganz bestimmtes Enzym hergestellt wird. Verändert sich die Struktur eines Gens oder wird es gar zerstört, — ein Vorgang, den man „Mutation“ nennt — dann wird auch das Enzym, für dessen korrekte Herstellung das betreffende Gen verantwortlich ist, von der Zelle nicht mehr gemacht, was zur Folge hat, daß eine ganz bestimmte Stoffumwandlung in ihr nicht mehr vollzogen werden kann. Die Zelle besitzt also in ihrem Schatz von Genen ein Archiv, in dem ihre gesamten Möglichkeiten zu jeder Art von chemischer Betätigung sozusagen schriftlich niedergelegt sind. Deshalb muß auch größter Wert darauf gelegt werden, daß gerade dieser Schatz bei jeder Zellteilung ganz exakt kopiert wird, sonst könnte keine Zelle Nachkommen hervorbringen, die ihr aufs Haar gleichen.

Wenn nun dieses Archiv, d. h. wenn die Gene so eingerichtet wären, daß sie ihre Verdopplung *selbst* vornehmen könnten, ohne daß dabei für jedes einzelne ein spezielles „Verdoppelungsenzym“ notwendig würde, dann wäre der Kreis an der einzig wirklich passenden Stelle geschlossen. Es besteht zunächst kein Grund, warum die Natur nicht gleichfalls auf diesen Gedanken gekommen

sein sollte, und die Viren, deren Lieblingsbeschäftigung es ist, sich identisch zu reproduzieren, die ebensowenig „Organismen“ sind wie die Gene und die eine enge chemische Verwandtschaft mit diesen zu verbinden scheint, weisen direkt darauf hin, daß man hier wohl richtig getippt haben könnte. Man hat sie deshalb gelegentlich geradezu als „vagabundierende Gene“ bezeichnet, weil sie nicht in den Zellen gefangen bleiben, in denen sie ihre Reproduktion besorgen. Wir werden noch sehen, daß dies insofern nicht ganz stimmt, als *einige* Virustypen wenigstens durch den Besitz von *mehreren* Genen ausgezeichnet sind.

Jedenfalls darf man aber hoffen, durch vollkommene Klärung des chemischen Reproduktionsmechanismus der Viren verallgemeinerungsfähige Einsichten in einen der wichtigsten Tricks zu gewinnen, dessen sich die Natur bedient, um im Kreis herum produzierende, d. h. *lebende* chemische Systeme zu ermöglichen. Da noch niemand ein Gen gesehen, geschweige denn chemisch rein präpariert hat — ihre Existenz kann nur aus ihren Wirkungen in der voll funktionsfähigen, also lebenden Zelle erschlossen werden —, muß der Reproduktionsmechanismus der Viren so besonders stark interessieren. In den Viren verfügt man über das wahrscheinlich einzige Mittel, den Kreis der in sich geschlossenen, chemischen Dynamik lebender Zellen zu *öffnen* und *trotzdem* gleichzeitig gerade *den* Mechanismus in den Vordergrund des weiteren Geschehens zu rücken, der die Geschlossenheit normalerweise verbürgt und eben deshalb an normal funktionierenden Zellen für klärende experimentelle Eingriffe nahezu völlig unzugänglich bleibt.

Selbstverständlich hat es auch in Bezug auf diesen Mechanismus nicht an Spekulationen gefehlt, noch ehe man irgendwelche *experimentellen* Anhaltspunkte für die Reduplikationsweise von Viren und Genen hatte. Da Viren bestimmt und Gene vermutlich aus Protein und Nucleinsäure bestehen, war anzunehmen, daß das Geheimnis des gesuchten Mechanismus aus der chemisch-räumlichen Struktur *dieser beiden* Verbindungstypen ableitbar sein müßte. Ohne noch über allzu gründliche Kenntnisse von den wirklich gegebenen strukturellen Details zu verfügen, machte man sich kühn daran, allerhand Modelle zu konstruieren, die zeigen sollten, daß fertige Nucleinsäure- und Proteinstrukturen unter

geeigneten Bedingungen *gar nicht anders können*, als sich selbst oder vielleicht auch sich gegenseitig identisch zu reproduzieren. Und zwar, indem sie freie Bausteine — Aminosäuren bzw. Nucleotide —, die ihnen in jedem Falle die chemische Fabrik der Zelle liefern muß, zwangsläufig so an sich heranziehen und festhalten, daß dabei schließlich dieselben Reihenfolgen und Anordnungen resultieren wie sie in ihren eigenen, individuellen Strukturen bereits vorgegeben sind. Nach der vorschriftsmäßigen Anlagerung brauchen die Bausteine nur noch nach rechts und links, oben und unten in feste chemische Bindung untereinander zu treten, und die Kopie ist fertig! Sehr einfach, nur schade, daß alle anfänglich in Erwägung gezogenen Modelle bei näherem Zusehen stets alsbald einen Haken aufwiesen, an dem man sie, zusammen mit dem Perpetuum mobile, in der Sammlung für nicht patentfähige Ideen aufhängen konnte.

Trotzdem gibt man noch immer dem Gedanken an irgendeinen Mechanismus dieses Typs den Vorzug. Man bezeichnet ihn generell als „Matrizenmechanismus", weil die zu reproduzierende Struktur die *unveränderliche Matrize* (d. h. den „Druckstock") für jede Neuanfertigung abgibt, und die Vermehrungsweise dann als „autokatalytisch", wenn jedes neu angefertigte Exemplar der Struktur sofort wieder seinerseits als Matrize für weitere Neuanfertigungen zu dienen vermag. Der Ausdruck „*auto*katalytisch" bezeichnet den Umstand, daß ein spezifischer *Fremd*katalysator, z. B. ein besonderes Enzym (S. 59) für den Reproduktionsakt nicht gebraucht wird. Die Hauptsache wenigstens besorgt die zu kopierende Struktur selbst, nämlich die Herstellung der einzig richtigen Anordnung der Bausteine in der Tochterstruktur. Bei einer echten autokatalytischen Vermehrungsweise ergibt sich natürlich prinzipiell ein *geometrischer* Anstieg der Zahl neuproduzierter Kopien (S. 12), denn sowie eine Kopie fertig ist, kann sie sofort ihrerseits als Matrize für eine neue Kopie dienen. Komplizierter wäre ein autokatalytischer Mechanismus mit ständigem Wechsel zwischen „Negativ" und „Positiv" der zu kopierenden Struktur. Für reine Stempelmechanismen würde die *einmalige* Herstellung eines „Negativs" genügen, von dem dann beliebig viele „Abzüge" gemacht werden könnten. Dies wäre aber kein autokatalytischer Prozeß mehr. Die Zahl der Kopien könnte

demgemäß keinesfalls schneller als *arithmetisch* mit der Zeit zunehmen.

Nunmehr wollen wir diese Überlegungen für eine Weile auf sich beruhen lassen und später anhand von Experimenten sehen, was an ihnen wahrscheinlich richtig ist und wo es noch hapert. Auf einen Umstand sollte man aber vielleicht hier schon besonders hinweisen: Man kennt hunderte von Enzymen, die ebensoviele Stoffe, auch ganz ausgefallene, in andere umzuwandeln vermögen. Man kennt aber noch kein einziges Enzym, das aus Aminosäuren echte Proteine oder aus Nucleotiden Nucleinsäure spezifischer Struktur aufbauen kann. Und das, obwohl andere chemische Verbindungen auch nicht entfernt so häufig und in solchen Mengen in der Natur synthetisiert werden wie gerade diese beiden. In jedem Frühling, wenn die Blätter sprießen, entstehen Millionen und Abermillionen Tonnen davon in kürzester Zeit — und wir wissen nicht, wie! Kein Zweifel, die Proteinsynthese birgt das Geheimnis der Nucleinsäuresynthese und umgekehrt. Es ist ein Doppelproblem, und deshalb umso schwieriger zu lösen.

6. Besichtigung

Da das Anschauen der Teilchen eines Viruspräparates, wie gesagt, im Laboratorium stets erst ganz zum Schluß an die Reihe kommt, wenn die Hauptarbeit der Reinigung und chemischen Charakterisierung bereits getan ist, schien es am Platze, einer so wohlbegründeten Gepflogenheit auch in diesem Büchlein zu folgen, obwohl kein direkter Zwang dazu besteht. Es dürfte dies umso angebrachter sein, als das Betrachten der Teilchen selbst, ebenso wie das Betrachten der aus ihnen aufgebauten Kristalle (falls sie sich zu ihrer Bildung bequemen, wie z. B. neuerdings sogar das Virus der Kinderlähmung, Abb. 12), ein vorwiegend ästhetisches Vergnügen ist, das auch beim Leser die Anstrengungen krönen sollte, denen er sich bis zu diesem Punkte vielleicht ausgesetzt fühlte.

Wenn aber nichts anderes zum bloßen Betrachten hinzukommt, steht man mit etwas verständnislosem Erstaunen vor den merkwürdigen Formen, die sich dem Auge in dieser Welt des Kleinsten darbieten. Gleich dem biedern Schlesier, der sich in den Anblick

eines in seinem Käfig vor sich hindösenden Löwen vertiefte, um ihn schließlich mit einem verschüchterten „nu, Leewe?“ anzureden, würde uns beim Anblick der gefährlichen und doch so harmlos aussehenden Kügelchen des Polio-Virus (Abb. 13) vielleicht auch kein tiefsinnigerer Kommentar einfallen. Die moralische Forderung, man solle sich bei den Dingen, die man sieht,

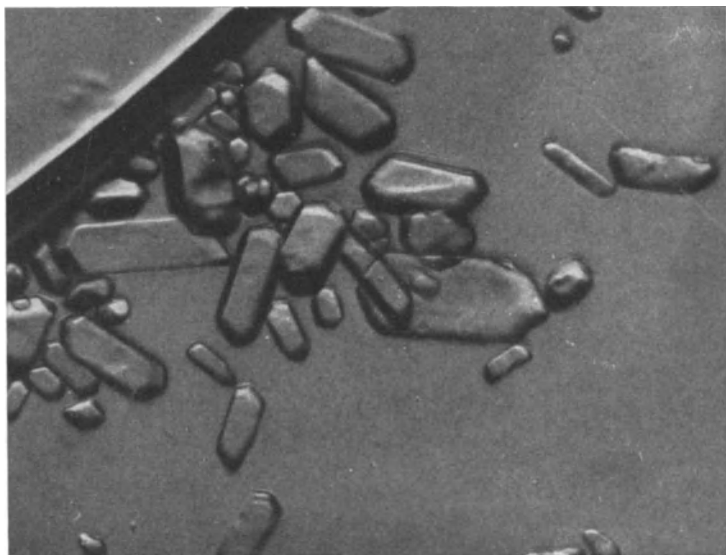


Abb. 12. Kristallisiertes Virus der Kinderlähmung. Vergr. 800fach

auch noch eine ganze Menge denken können, ist jedoch Viren gegenüber nur schwer zu befriedigen. Man muß erst viele Experimente mit ihnen angestellt oder wenigstens davon gehört haben, ehe die zunächst seltsam willkürlich und unerklärlich wirkenden Teilchenformen einen gewissen, wiewohl auch für die Wissenschaft erst teilweise klaren Sinn bekommen.

Besonders bizarr wird z. B. jedem die äußere Form der schon mehrfach zitierten Bakteriophagen erscheinen. An ihnen fällt sofort der merkwürdige Fortsatz auf, der entweder relativ kurz, gedrungen und starr ist, wie beim Typ T 2 (Abb. 14) oder auch lang und biegsam sein kann, wie beim Typ T 5 (Abb. 19). Manchmal

ist er auch nur ganz rudimentär ausgebildet, aber keinem Phagentyp scheint er vollkommen zu fehlen. Längere Zeit konnte man sich gar keinen Vers auf seine Bedeutung machen, gab ihm aber mit der Bezeichnung „Schwanz“ doch unwillkürlich eine

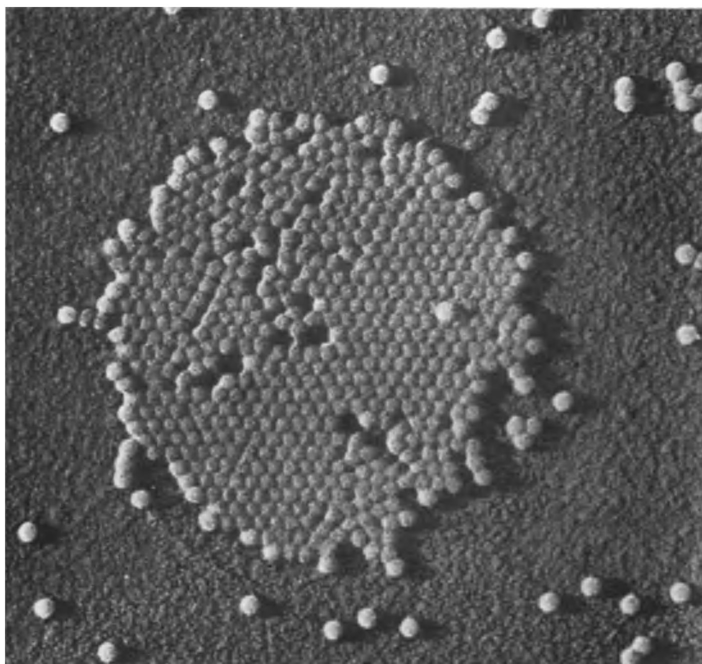


Abb. 13. Die kugelförmigen Teilchen des Virus der Kinderlähmung unter dem Elektronenmikroskop (Vergr. 83000fach). Die Teilchen haben sich hier zufällig bereits so zusammengelagert, daß sie die erste Schicht eines Kristalls bilden könnten. Sehr viele solche Schichten übereinander ergeben Kristalle, wie sie Abb. 12 zeigt

gewisse Deutung, indem man ihn dadurch irgendwie mit dem „Hinterende“ dieser merkwürdigen Virusteilchen in Verbindung brachte, die man mit Kaulquappen verglich. Vielleicht hat mancher Forscher tatsächlich im Stillen erwogen, ob dieses Gebilde nicht vielleicht ein Instrument sein könnte, das dem Teilchen zur Fortbewegung dient. Daß von Eigenbeweglichkeit bei Viren keine Rede sein kann, weil sie keine eigenen chemischen Fließ-

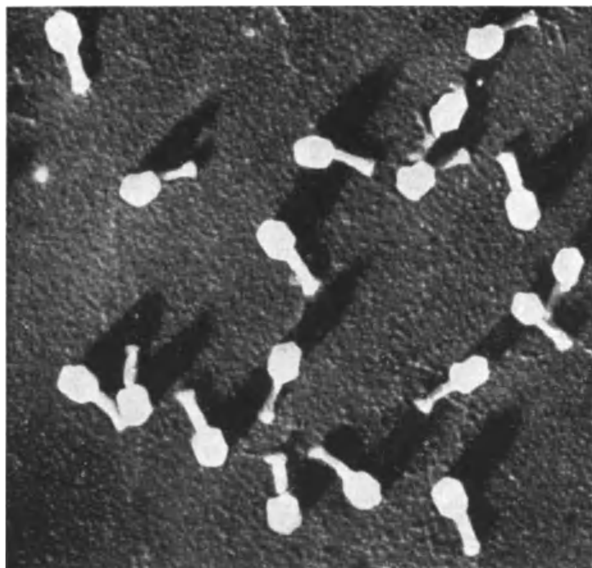


Abb. 14. Bakteriophagen vom Typ T 2 unter dem Elektronenmikroskop. Vergr. 37000fach. Jedes dieser winzigen Teilchen, die wie Handgranaten aussehen, kann in einem Bakterienrasen, auf den es gerät, die Erzeugung eines Loches auslösen (vgl. Abb. 7) und dadurch auch ohne Hilfe des Elektronenmikroskops „sichtbar" gemacht werden



Abb. 15. Elektronenmikroskopische Aufnahme der stäbchenförmigen Teilchen des Tabakmosaikvirus (Vergr. etwa 50000fach), die im Begriff sind, sich zu Bündeln zusammenzulagern. Werden die Bündel dick genug, so erscheinen sie als die Kristallnadeln der Abb. 2

bänder besitzen und also auch keine Energie gewinnen können (S. 17), ist erst seit einigen Jahren experimentell gesichert. Heute weiß man, daß der „Schwanz“ in Wirklichkeit keinesfalls das



Abb. 16. Die Teilchen des Kartoffel-Y-Virus erweisen sich unter dem Elektronenmikroskop als dünne Fäden. Jeder dieser Fäden ist in Wirklichkeit nicht einmal $^1/_{1000}$ Millimeter lang (eingezeichnete Strecke!). Vergr. 30000fach

Hinterende, sondern viel eher das *Vorderende* des Phagenteilchens bezeichnet, wenn man die Art und Weise in Betracht zieht, mit der es seiner künftigen Wirtszelle zuleibegeht (S. 84). Eigentlich haben aber Begriffe wie „vorn“ und „hinten“ bei Virusteilchen

keinen Sinn. Sind sie kugelförmig, wie das Poliovirus (Abb. 13) oder das Tabaknekrosevirus (Abb. 3), dann ist das ohne weiteres klar, aber auch bei den stäbchen- oder fadenförmigen Viren (Abb. 15 und 16) genießt keines der beiden Enden einen Vorzug vor dem anderen.

Damit können wir die Besichtigung von Virusteilchen bereits abschließen. Weitere Beispiele würden uns nichts Neues bringen. Wenn im nächsten Kapitel das funktionelle Verhalten der Virusteilchen in den Vordergrund unserer Betrachtungen rückt, wird sich bald herausstellen, wie vergänglich ihre äußere Gestalt ist, sowie sie anfangen, aktiv zu werden. Was wir „das Virusteilchen" nennen, ist in Wahrheit nur eine Momentaufnahme aus einem Drama mit andauerndem Szenenwechsel. Vom Inhalt des Dramas kann es uns deshalb nicht viel verraten.

IV. Auseinandersetzungen zwischen Virus und Zelle

1. Der grundsätzliche Unterschied zwischen Virus und lebendem System

Jetzt endlich ist der Weg frei, um Einzelheiten des Mechanismus der Virusvermehrung mit Verständnis nähertreten zu können, diesem Hauptproblem der rein wissenschaftlich orientierten Virusforschung. Wir müssen zu diesem Zweck versuchen, eine recht beträchtliche Reihe von sehr verschiedenartigen Experimenten und Überlegungen zu verarbeiten, die alle ein wenig Licht hierauf werfen, indem wir uns ihren Sinn, ihr Ergebnis und dessen Einordnung in einen größeren Zusammenhang vor Augen führen.

Einem komplizierten Sachverhalt kann man selbstverständlich niemals mit einer einzigen Art von Experiment beikommen, und sei es auch noch so genial ausgedacht. Er muß immer wieder von anderen und nochmals anderen Seiten angegangen und zu spezifischen „Äußerungen" gezwungen werden, bis er schließlich in jeder nur denkbaren Richtung abgetastet ist. Das Denken spielt hierbei eine zweifach wichtige Rolle: zunächst, wenn man sich, von etwas (aber nicht zu viel!) Phantasie beflügelt, eine bestimmte

Fragestellung und die Möglichkeiten zu ihrer experimentellen Beantwortung überlegt, und sodann, wenn das Ergebnis des Experimentes vorliegt und nach einer klaren Interpretierung verlangt. Meist fällt das Ergebnis anders aus als erwartet, d. h. es beantwortet eine Frage, die man bewußt gar nicht so gestellt hatte, und verlangt deshalb erneute geistige Anstrengungen, um es verständlich werden zu lassen. Außerdem zeigt es das, was man eigentlich wissen will, immer nur in einer gleichsam verschlüsselten Form an, wenn man, z. B. wegen der Winzigkeit des Untersuchungsobjektes, nicht direkt sehen kann, was passiert.

Daß man bei den Viren fast immer gezwungen ist, in diesem Sinne experimentell „um die Ecke zu schießen", wurde schon mehrfach betont. Der Leser ist aber jetzt ausreichend orientiert, um diesem Vorgehen mit Gemütsruhe folgen zu können. Er hat in großen Zügen das Milieu kennengelernt, in dem sich die Viren tummeln — die chemodynamische Struktur lebender Zellen — und er weiß, wie man Virusmengen exakt mißt: am besten durch Teilchenzählung.

Da die Teilchenzählung besonders leicht und genau bei den Bakterienviren (Bakteriophagen) durchzuführen ist und deshalb mit diesen Viren bei weitem die klarsten Antworten auf alle Fragen zu erhalten sind, die durch ein Experiment gestellt werden können, wird alles weitere ganz vorwiegend auf Experimenten mit dieser Virusart aufgebaut werden.

Einige sehr einfache Versuche mit Phagen sind geeignet, uns noch einmal die wichtigsten Bedingungen vor Augen zu führen, unter denen die Vermehrung eines Virus überhaupt möglich ist und erfolgt, und diese Bedingungen mit denen zu vergleichen, die die Vermehrung eines wirklich „lebenden" Systems beherrschen, also im einfachsten Falle: einer Zelle.

Wenn man Bakterienzellen in einer schwachen Kochsalzlösung aufschwemmt, so vermehren sie sich darin selbstverständlich nicht. Wie sollten neue Zellen von den alten allein aus Wasser und Kochsalz aufgebaut werden können! Es geschieht den Zellen aber auch nichts Böses in der dünnen Salzlösung. Sie bleiben sehr lange Zeit quicklebendig. Man weist das leicht nach, indem man in regelmäßigen Zeitabständen genau abgemessene Proben aus der Zellsuspension entnimmt, diese wenn nötig noch passend

verdünnt und dann eine bestimmte Menge von der Verdünnung auf der Oberfläche eines gelierten Nährbodens ausstreicht, der den Boden einer Glasschale bedeckt. Man nennt so präparierte Schalen nach dem Geliermittel „Agarplatten". Jede lebende Zelle, die sich auf dem Nähragar niederläßt, beginnt sehr bald, unter Verbrauch von Nährstoffen aus ihrer gelierten Unterlage Tochterzellen hervorzubringen, die alle dicht beisammen liegen bleiben, bis schließlich so viele auf einem Häufchen versammelt sind, daß man dieses mit bloßem Auge sehen kann (Abb. 17). Man nennt ein solches aus einer einzelnen Zelle hervorgegangenes Zellhäufchen eine „Kolonie". Je mehr lebende Zellen also auf den gelierten Nährboden gebracht werden, umso mehr Kolonien wird man nach einiger Zeit zählen können und damit wissen, wieviel lebende Zellen in der Probe enthalten waren, die auf ihren Gehalt daran geprüft werden sollte. Solange gleichgroße Proben der erwähnten Suspension von Zellen in Kochsalzlösung immer wieder gleiche Koloniezahlen ergeben, darf man sicher sein, daß keine der suspendierten Zellen Hungers gestorben oder sonstwie verunglückt ist.



Abb. 17. Einzelne Bakterienkolonien auf der Oberfläche eines gelierten Nährbodens

Stellt man den gleichen Versuch mit Phagenteilchen an, die in einer Salzlösung suspendiert wurden, dann kommt man zu einem ganz entsprechenden Ergebnis. Daß sie sich in der Salzlösung unter keinen Umständen vermehren können, ist klar. Sie verlieren darin aber andererseits keineswegs die *Fähigkeit* zur Vermehrung, d. h. sie werden nicht „inaktiviert". Gleichgroße Proben dieser Phagensuspension erzeugen in einem Bakterienrasen über Wochen und Monate hin immer wieder die gleiche Anzahl von Löchern, und jedes Loch stammt ja, wie wir wissen, von einem einzelnen Phagenteilchen her, das Millionen von Nachkommen

hervorgebracht hat — stellt also tatsächlich eine Phagen-„Kolonie“ dar und ist in dieser Beziehung einer Bakterienkolonie durchaus analog.

Wir nehmen uns nunmehr wieder eine Zellsuspension in Kochsalzlösung vor und fügen eine Mischung geeigneter Nährstoffe hinzu, z. B. Fleischextrakt. Wiederum werden in regelmäßigen Zeitabständen mit Proben der Suspension Koloniezählungen durchgeführt, und diesmal steigt die Koloniezahl dauernd stark an. Warum? Natürlich, weil die Zellen sich in der Suspension, die jetzt Nährstoffe enthält, ständig vermehren. Aus dem Anstieg der Koloniezahl mit der Zeit läßt sich leicht entnehmen, wie lange eine Zelle durchschnittlich braucht, um sich unter den gegebenen Bedingungen einmal zu teilen. Wenn eine zum Zeitpunkt t_2 entnommene Probe gerade doppelt so viel Kolonien ergibt wie eine Probe, die im Zeitpunkt t_1 entnommen wurde, dann ist die Zeitdifferenz t_2—t_1 offenbar gleich der durchschnittlichen Teilungszeit. Man findet, daß bei frischen Kulturen immer die gleiche Zeit verstreicht, bis eine gegebene Koloniezahl verdoppelt und wieder verdoppelt ist. Solche Kulturen wachsen also typisch „geometrisch“ (S. 12).

Fügt man zu einer Phagensuspension Fleischextrakt hinzu, dann ändert sich, im Gegensatz zur Bakteriensuspension, gar nichts. Laufend entnommene Proben ergeben immer die gleiche Lochzahl, die Phagenteilchen vermehren sich also trotz reichlichen Angebotes an vorzüglichen Nährstoffen durchaus nicht.

Hier haben wir einen sehr auffälligen Unterschied zwischen Virus und lebendem System aufgedeckt. Vielleicht ist er aber im Grunde nur unbedeutend? Es läßt sich doch nach allem Bisherigen einfach so an, als fräßen die Bakterien relativ einfach zusammengesetzte Nährstoffe, um sich zu vermehren, während die Phagen zu dem gleichen Zweck eben Bakterien fressen müssen, also nur ein wenig unbescheidener in Bezug auf ihre Diät sind als die Bakterien. Das wollen wir gleich nachprüfen! Wenn es so einfach wäre, dann brauchten wir der Suspension von Phagen in Kochsalzlösung offenbar nur Bakterien zuzusetzen, um den Phagen alles zu bieten, was sie zur Erzeugung von Nachkommenschaft brauchen!

Gesagt, getan — doch der Effekt ist gleich Null. Die Phagenteilchen wollen nicht mehr werden, wie der Lochtest zeigt. Was

nun? Jetzt bleibt eigentlich nur noch eins übrig: wir bieten den Phagen Bakterien an und den Bakterien Nährstoffe. Vielleicht geht es dann! Auf der für den Lochtest verwendeten Agarplatte herrschen tatsächlich eben diese Bedingungen, denn um den Bakterienrasen zu erzeugen, braucht man gelierten Nährboden als Unterlage, der mit soviel Bakterien besät wird, daß keine einzelnen Kolonien heranwachsen, sondern ein zusammenhängender Zellrasen. In diesem aber machen die Phagen Löcher, d. h. sie vermehren sich kräftig. Konnte man ohne weiteres ahnen, daß die Phagen mit dem Bakterienrasen allein nicht zufrieden sind?

Das Experiment wird also gemacht: eine Suspension von Phagen in Kochsalzlösung, Bakterien dazu, Fleischextrakt dazu — und siehe da: laufend entnommene Proben erzeugen mehr und mehr Löcher auf den Testplatten, d. h. die Zahl der Phagenteilchen nimmt unter diesen Bedingungen wirklich zu! Sie vermehren sich in der Suspension.

Aber dieses stolze „sich" ist eigentlich durch unseren Versuch schon arg in Frage gestellt, der zusammen mit den vorhergehenden zeigt, daß es nicht genügt, den Phagen lebendige Bakterien anzubieten, sondern daß diese Bakterien durch Angebot von Nährstoffen, die doch nur für sie brauchbar sind, außerdem noch dazu angeregt werden müssen, ihre chemischen Fließbänder in Bewegung zu setzen, als wollten sie ihre eigene Vermehrung betreiben. Es bleibt aber bei diesem „als ob". Die Fließbänder laufen auf vollen Touren, wie alle möglichen biochemischen Experimente zeigen, die hier nicht besprochen werden können. Trotzdem kommt es zu keiner Teilung der Bakterienzellen, damit ist es ein für allemal aus. Proben der Phagen-Bakterien-Nährstoffmischung ergeben keine einzige Bakterienkolonie mehr, wo ohne die Phagen hunderte und tausende hätten heranwachsen müssen. Wozu dann der ganze Umstand? Offenbar, weil die Phagen nur mit Stoffen nichts anfangen können. Ihre Vermehrung erfordert eine Dynamik, die sie selbst nicht aufzubringen vermögen, jedoch in *arbeitenden* Zellen fertig vorfinden. In Wirklichkeit sind es also die Fließbänder phageninfizierter Bakterienzellen, die für die Erzeugung neuer Phagenteilchen sorgen. Sie geben dafür die Erzeugung von Material für neue Bakterienzellen

gezwungenermaßen auf. Wir ahnen schon, in welch verzwickte Indirektheiten uns die weitere Verfolgung dieses Vermehrungsprozesses führen muß. Die aus diesen einfachen Experimenten gezogene Lehre gilt entsprechend für alle Viren — nur ist der Nachweis keineswegs immer so einfach zu führen.

2. Kreislauf des Virus zwischen Ruhe, Aktivität und Ruhe: Der Vermehrungszyklus

Als nächstes möchte man wissen, wie die Vermehrung der Phagenteilchen *zeitlich* abläuft und welche *Teilchenausbeuten* man von einer infizierten Bakterienzelle im Durchschnitt erhält. Beide Fragen lassen sich mit einem einzigen, wohlüberlegten Experiment beantworten. Es ist eigentlich identisch mit dem zuletzt besprochenen, nur sind die Bedingungen schärfer gefaßt. Wir nehmen eine Suspension von Bakterienzellen in Nährbrühe und stellen durch Koloniezählung genau fest, wieviele Zellen sie enthält. Man könnte die Zählung übrigens auch unter dem Mikroskop mit Hilfe einer Zählkammer durchführen, so wie man in der Klinik die Blutkörperchen von Patienten zählt.

Diese Bakterienzellen werden sodann, einfach durch Zugabe einer genügenden Anzahl von Phagenteilchen, samt und sonders infiziert. Man hat also jetzt eine Suspension infizierter Zellen, deren Zahl genau bekannt ist, und entnimmt ihr sofort von Minute zu Minute Proben für den üblichen Lochtest.

Ergebnis: auf den ersten Agarplatten entspricht die Zahl der Löcher genau der Zahl der infizierten Zellen in der Suspension. Das ist zu erwarten, denn jede infizierte Zelle muß, ganz wie ein freies Phagenteilchen, in einem Rasen von nicht infizierten Zellen ein einzelnes Loch erzeugen. Es ist ja gleichgültig, ob sie erst auf der Testplatte infiziert wurde, wie im Falle der Zählung *freier* Phagenteilchen, oder ob die Infektion schon vorher erfolgte, wie beim jetzt besprochenen Experiment. Die während der ersten Minuten des Experimentes angefertigten Testplatten zeigen also, daß die Zahl der infizierten Zellen in der Suspension zunächst bestimmt konstant bleibt. Dasselbe würden Zählungen unter dem Mikroskop ergeben, während Koloniezählungen nicht möglich

sind, denn wir wissen bereits, daß phageninfizierte Zellen keine Kolonien mehr bilden.

Ganz plötzlich aber setzt eine Änderung der Lochzahl auf den Platten ein. Die zwanzigste Platte, die also genau zwanzig Minuten nach der Infektion der Zellsuspension mit Phagen angefertigt wurde, zeigt deutlich mehr Löcher als alle vorhergehenden, und auf den folgenden Platten steigt die Lochzahl rapide an, bis schließlich etwa fünf Platten (d. h. 5 Minuten) später ein neues, konstant bleibendes, aber sehr hohes Lochzahlniveau erreicht ist. Es ändert sich auch bei beliebig langer Fortsetzung der Plattenserie nicht mehr, und die erreichte Lochzahl übertrifft die der ersten Testplatten um das Mehrhundertfache.

Der rasche Anstieg der Lochzahlen spiegelt offenbar Vorgänge wider, die in der Suspension von phageninfizierten Zellen zwischen der 20. und 25. Minute ablaufen. Worum kann es sich handeln? Sollten sich die infizierten Zellen plötzlich doch vermehrt haben, so daß folglich mehr Löcher auf den Testplatten entstehen müssen? Mikroskop und Zählkammer zeigen, daß das Gegenteil der Fall ist: von der 20. Minute an sieht man immer weniger Zellen in entnommenen Proben, sie verschwinden einem unter den Augen, indem sie zu platzen und sich aufzulösen scheinen. Weshalb zeigen die Testplatten dann aber gleichzeitig immer mehr Löcher statt weniger?

Die Antwort ist ganz einfach: 20 Minuten nach der Infektion mit Virus sind die ersten Zellen in der Suspension mit ihrer Kraft am Ende. Ihre Zellwand gibt nach, sie platzen und verstreuen die Virusteilchen, die sie bis dahin gemacht und in sich aufgespeichert haben, rings um sich in die Flüssigkeit, in der sie schweben. Hier verteilen sich diese Virusteilchen rasch und gleichmäßig, und eine zum gleichen Zeitpunkt auf die Testplatte gebrachte Probe enthält jetzt nicht mehr ausschließlich infizierte Zellen, sondern *auch freie Virusteilchen*. Jedes von diesen kann aber ebenfalls ein Loch auf der Testplatte erzeugen, und wenn jede in der Suspension geplatzte Zelle mehrere hundert Virusteilchen entläßt, dann muß natürlich ein Anstieg der anfänglich konstanten Lochzahl auf den nunmehr hergestellten Platten die Folge sein.

Die Schnelligkeit dieses Anstiegs zeigt uns, daß die infizierten Zellen sehr rasch hintereinander — innerhalb von 5 Minuten —

platzen, und wenn die letzte ihren Inhalt entleert hat, hört auch der Anstieg auf, denn von da an enthält die ehemalige Zellsuspension nur noch *freie* Phagenteilchen. Diese können sich, da sie jetzt ganz auf sich selbst angewiesen sind, nicht weiter vermehren, und ihre Zahl bleibt daher unverändert, wie lange man auch mit Probeentnahmen und der Anfertigung von Testplatten fortfährt.

Offensichtlich bereitet die quantitative Auswertung dieses Experimentes nicht die geringsten Schwierigkeiten. Wenn man z. B. findet, daß für jedes *vor* der 20. Minute gezählte Loch schließlich 250 zusätzliche Löcher aufgetreten sind, dann kann das nur bedeuten: jede infizierte Zelle hat durschnittlich 250 neue Virusteilchen gemacht und in die sie umgebende Flüssigkeit verstreut. Die Ausbeute ist übrigens unabhängig davon, ob die Zelle von nur einem oder gleichzeitig von mehreren Virusteilchen infiziert wurde.

Eine weitere quantitative Auskunft, die das Experiment gibt, ist auch nicht zu verachten. Wir haben erfahren, daß zwischen Infektion und „Lyse" einer Bakterienzelle, d. h. ihrer Auflösung unter Freiwerden der von ihr gemachten Virusteilchen, mindestens 20 Minuten verstreichen. So lange braucht sie also, um die festgestellte Durchschnittsanzahl von 250 neuen Virusteilchen herzustellen, und diese Teilchen werden von ihr nicht einzeln abgegeben, etwa wie ein Sekret, sondern alle auf einmal unter gänzlicher Zerstörung der Fabrikationsstätte.

Häufige Wiederholungen des Experimentes unter gleichen Bedingungen und mit dem gleichen Virustyp ergeben immer wieder exakt 20 Minuten als Mindestzeit zwischen Infektion und Lyse. Man nennt diese Zeit „Latenzzeit", und sie ist für jeden Phagentyp charakteristisch. Manche haben eine längere Latenzzeit, z. B. 45 Minuten, andere eine kürzere, z. B. nur 13 Minuten. Die Latenzzeit definiert offensichtlich ganz präzis den Vermehrungszyklus eines Phagenteilchens. Bevor es mit einer geeigneten Bakterienzelle zusammentrifft, ist es ein stoffliches Gebilde, dem keinerlei autonome, chemische Dynamik innewohnt und das daher prinzipiell von Ewigkeit zu Ewigkeit in seiner angestammten Starre verharren könnte und müßte. Hat es aber irgendwann Gelegenheit, eine ihm begegnende Zelle zu infizieren, dann entstehen in deren Innerem in wenigen Minuten ein paar hundert

neue Phagenteilchen, die ihm vollkommen gleichen, also auch in Bezug auf die konstitutionelle Totenstarre. Jedes dieser Teilchen verbleibt darin, auch nach seiner Entlassung aus der Wirtszelle, so lange, bis ihm der Zufall dazu verhilft, mit Hilfe einer frischen Zelle innerhalb kürzester Zeit wiederum einige hundert neuer Nachkommen hervorzubringen. So pendeln alle Virusteilchen stets hin und her zwischen einer beliebig lange ausgedehnten Phase vollkommener Ruhe und einer sehr kurzen Aktivitätsphase, in der sich im Endeffekt nichts weiter abspielt als eine Vermehrung ihrer Anzahl.

Doch wie geht das im Einzelnen vor sich? Davon erfahren wir durch die bisher besprochenen Experimente noch nichts! Es ist nicht verwunderlich, daß man in Anbetracht der erstaunlich kurzen Zeitspanne, die zur Verhundertfachung eines Virusteilchens ausreicht, anfänglich glaubte, alle interessanten Details sehr rasch ans Licht bringen zu können. Was kann in ein paar Minuten schon viel geschehen! Im Verlaufe einer langen Reihe von Jahren intensiver Forschungsarbeit stellte sich heraus, daß da unerwartet viel und überraschend Kompliziertes geschehen kann, wenn der Schauplatz das chemische Laboratorium einer Zelle ist! Der etwas voreilige Optimismus hätte wohl schon gleich einen Dämpfer bekommen, wenn man daran gedacht hätte, daß auch Bakterienzellen oft weniger als 20 Minuten brauchen, um sich zu verdoppeln. Dabei wird sogar eine viel größere Menge organischer Substanz neu aufgebaut, als in einigen hundert Virusteilchen enthalten ist, und es sind weit kompliziertere chemische Strukturen exakt zu reproduzieren. Allerdings wird andererseits bei den Viren offenbar *ein und derselbe* relativ simple Verdopplungsvorgang in kürzester Frist sehr oft hintereinander wiederholt, da doch in wenigen Minuten aus dem einen Virusteilchen, das die Zelle infizierte, Hekatomben von neuen werden.

Oder ist das vielleicht nur scheinbar so? Man kann doch a priori gar nicht sicher sein, daß es sich dabei wirklich um einen echten Verdoppelungsprozeß handelt in dem Sinne, daß unter ständig wiederholtem Ablauf eines einzigen Mechanismus aus einem Virusteilchen erst 2, dann 4, dann 8, dann 16 usw. werden, als handle es sich um in Teilung begriffene Bakterienzellen!

Wir werden sogleich ausgiebig Gelegenheit haben, in dieses Problem auf Pfaden tiefer einzudringen, die von vielen, scharfsinnig erdachten Experimenten gewiesen werden. Gelöst ist es bis jetzt erst zum Teil, aber man ist der endgültigen Lösung vielleicht schon recht nahe.

3. Experimentelle Unterteilung des Vermehrungszyklus

Nachdem jetzt genau festgelegt ist, zwischen welchen Zeitmarken die Viren aktiv werden, d. h. wann und wo die interessierenden Vorgänge ihrer Vermehrung ablaufen — nämlich zwischen der Infektion einer Zelle mit Virus und der (oft eruptiven) Abgabe der neu produzierten Teilchen — kann man versuchen, dieses Zeitintervall, also den gesamten Vermehrungszyklus, weiter zu unterteilen. Man muß es mit Hilfe geeigneter Experimente erreichen, aus dem vorerst nur als Ganzes dastehenden und daher durchaus undurchsichtigen Komplex von Vorgängen einzelne Phasen auszusondern und diese in ihren Bedingungen näher zu studieren, um sie sodann wieder zum daraufhin erst überschaubaren Ganzen zusammenzufügen. Gewisse Ganzheitsfanatiker pflegen solchen Vorhaben allerdings düstere Erfolgsprognosen zu stellen, denn sie wünschen — warum wohl? — Ganzheiten unangetastet belassen zu sehen. Indessen — wir werden das Odium der Ehrfurchtslosigkeit vor dem „Wesen" unseres Objektes mit Fassung ertragen und sehen, wie weit man mit der wissenschaftlichen Flickschusterei kommt.

a) Erste Begegnung zwischen Virus und Wirtszelle

Mancher Leser wird vielleicht beim Studium des vorhergehenden Abschnittes über ein Problem gestolpert sein, das sehr genau die erste Phase des Vermehrungszyklus bei Viren kennzeichnet, aber zunächst absichtlich mit arglistiger Unbekümmertheit umgangen wurde. Es hieß dort, Bakterienzellen würden mit Phagen infiziert, indem man „einfach" beide zusammengibt. Bakterienzellen können sich aber bekanntlich meist nicht aus eigener Kraft von der Stelle bewegen. Dazu gehören besondere Vorrichtungen, wie z. B. Geißeln, über die nur bestimmte Arten verfügen. Viren

haben solche Apparate niemals, und hätten sie sie, dann könnten sie doch nichts damit anfangen, weil sie ja keine chemischen Fließbänder zur Gewinnung von Energie besitzen. Trotzdem muß es möglich sein, daß Zellen und Virusteilchen in der Flüssigkeit, die sie in der Schwebe hält, in engsten Kontakt geraten, und die Virusteilchen müssen sogar, wie es scheint, in die Zelle hinein, damit neue Virusteilchen entstehen können. Wie geschieht das alles?

Verletzungen. Für pflanzenpathogene Viren ist hier kein besonderes Problem zu erkennen. Bei der Besprechung der Testmethoden für Viren wurde schon darauf hingewiesen, daß Pflanzen nur durch Verletzung von außen einer erstmaligen Infektion mit Virus zugänglich werden. Gelegenheit dazu ist in der freien Natur mit Leichtigkeit allenthalben gegeben. Es genügt z. B. schon, wenn die Blätter einer mosaikkranken Tabakpflanze die Blätter einer gesunden im Winde streifen, um diese mit Virus anzustecken. Sehr häufig sorgen Insekten mit ihren Stech- und Beißwerkzeugen für die Verbreitung von Virus über größte Pflanzenbestände hin. Daß sie auch bei Mensch und Tier die Rolle gefürchteter Virusüberträger übernehmen können, ist bekannt. Erinnert sei hier nur an die Übertragung von Gelbfieber durch Mücken.

Hat ein Virusteilchen erst einmal durch mehr oder weniger zufällige Verletzung einer Zellwand Eingang in eine Pflanzenzelle gefunden, dann braucht es sich keine Sorge mehr um sein weiteres Fortkommen im Pflanzenorganismus zu machen. Seine Nachkommen haben es nicht mehr nötig, auf neue, mechanische Hilfestellung und Zufälle zu warten, um aus der ersten Wirtszelle in weitere vordringen und schließlich die ganze Pflanze durchseuchen zu können. Die Pflanzenzellen sind nur nach außen hin durch eine zähe, großenteils aus Zellulose bestehende Wand abgedeckt. Nach innen zu stehen sie beinahe alle miteinander in Verbindung, weil die Trennwände hier feine Poren haben. Die Virusteilchen können also von Säfteströmen überallhin getragen weden, wenn ihnen nur erst einmal an der richtigen Stelle eine Eingangspforte geöffnet wurde.

Zusammenstoß. Ganz anders bei Viren, die einzeln lebende Zellen befallen oder solche Zellen, die trotz Zusammenlagerung

zu Verbänden nicht durch Lücken in ihren Trennwänden miteinander kommunizieren. Zu diesen Viren gehören die Bakteriophagen, aber auch die meisten oder überhaupt alle tier- und menschenpathogenen Viren. Obwohl ihnen in den rundum geschlossenen Panzerwänden ihrer potentiellen Wirtszellen und in ihrer eigenen Unbeweglichkeit nahezu unüberwindliche Hindernisse für eine auch nur einigermaßen lohnende Vermehrungsrate erwachsen sollten, vermehren sie sich nichtsdestoweniger lawinenartig und lassen keine Zelle ungeschoren, derer sie habhaft werden können. Wie machen sie das? Besonders den Bakteriophagen können doch unmöglich Insekten dadurch auf den Sprung helfen, daß sie etwa Bakterien anstechen! Wie denn Bakterienzellen überhaupt viel zu klein sind, um in ihrem Einzelgängerdasein mechanischen Verletzungen von außen zugänglich zu sein.

Wieder müssen ein paar Experimente herangezogen werden, um den Dingen auf den Grund zu kommen. Wir nehmen eine durch viele Zellen getrübte Bakteriensuspension und zentrifugieren sie bei etwa 3000 Touren pro Minute, also relativ langsam, 5 Minuten lang in einem Gläschen. Danach können wir schon mit bloßem Auge feststellen, daß praktisch alle Zellen auf den Boden des Gläschens abgesunken sein müssen. Die Flüssigkeit ist vollkommen klar geworden, und das Gläschen zeigt am Boden ein Sediment, das aus dichtgepackten Bakterien besteht. Bakterienzellen sind also so schwer, daß sie schon durch mäßige Fliehkräfte zum Absinken gezwungen werden.

Machen wir denselben Versuch mit Phagen (oder anderen Viren), dann bleibt der Boden des Gläschens vollkommen frei von jedem Sediment, und ein Test zeigt, daß die Virusteilchen keinerlei Anstalten gemacht haben, abzusinken. Sie bleiben gleichmäßig in der Flüssigkeit verteilt, ihre Schwere reichte also nicht aus, um durch die angewendeten, schwachen Fliehkräfte ein Absinken zu erzwingen.

Jetzt mischen wir Bakterien- und Phagensuspension, warten ein paar Minuten und zentrifugieren die Mischung, wiederum bei nur 3000 Touren. Die Bakterienzellen sinken, wie vorauszusehen, ab — aber jetzt sinken die Phagen mit! Der Lochtest zeigt, daß nur ein ganz geringer Prozentsatz der Phagenteilchen in der klargewordenen Flüssigkeit schwebend verblieben ist. Da die Phagen-

teilchen nicht plötzlich schwerer geworden sein können, ist die einzig mögliche Erklärung die, daß sie an den Bakterienzellen kleben müssen und von diesen mit hinabgezogen werden. Dieses Kleben muß im Anschluß an zufällige Zusammenstöße zwischen Bakterien und Phagen erfolgt sein, denn wir hatten mit Bedacht für unser Experiment Bakterien genommen, die zu Eigenbewegungen nicht imstande sind, und die Phagen sind, wie alle Viren, sowieso bewegungsunfähig. Sie werden aber trotzdem langsam von der Stelle gebracht, und zwar durch die Wärmebewegung der sie umgebenden Wassermoleküle, die ihnen von allen Seiten Stöße versetzen. So kommt es, daß Phagenteilchen und Bakterienzellen trotz mangelnder Eigenbewegung zusammenstoßen können, wenn sie nebeneinander in einer Flüssigkeit suspendiert sind. Man kann die Stoßhäufigkeit pro Sekunde oder Minute sogar berechnen.

Adsorption. Das Begegnungsproblem ist also gelöst. Jetzt kommt das Problem des Klebens oder der „Virusadsorption", wie man sagt. Wie wichtig es ist, daß das Phagenteilchen nach einem zufälligen Zusammenstoß mit seiner Wirtszelle in spe an ihr haften bleibt, d. h. fest von ihr „adsorbiert" wird, bedarf keines Kommentars. Es muß ja auf irgendeine Weise die Zellwand durchbrechen, und das ist wegen deren mechanischer Widerstandsfähigkeit im Sekundenbruchteil eines Stoßkontaktes nicht gut möglich. Man kann leicht beweisen, daß das Haften der Infektion unmittelbar vorausgeht und ihre Vorbedingung darstellt. Wirbelt man das Sediment von Bakterienzellen mit daran haftenden Phagenteilchen in Nährbrühe wieder auf, dann platzen die Zellen genau nach der vorgeschriebenen Zeit (Latenzzeit, S. 74) und entlassen große Mengen neu produzierter Virusteilchen. Sie waren also wirklich infiziert worden.

Nimmt man für das gleiche Experiment einen anderen Bakterien-, aber den gleichen Phagenstamm oder umgekehrt, so kann man es leicht erleben, daß die Phagenteilchen an den Zellen nicht haften wollen. Bei der Zentrifugierung sinken nur die Bakterien ab, die Phagen bleiben in der Flüssigkeit verteilt. In solchen Fällen werden die Bakterien tatsächlich niemals infiziert, sondern leben und teilen sich munter weiter — ein neuer Beweis für die Unabdingbarkeit einer vorhergehenden Adsorption für die darauf

folgende Infektion. Dieser Befund zeigt aber auch, daß es keine „allgemeine Klebrigkeit“ der Bakterienzellen sein kann, die Phagen an ihnen haften läßt, sondern daß hier spezifische Anziehungskräfte zwischen bestimmten Zelltypen und bestimmten Virustypen walten müssen. Es stellt sich heraus, daß jeder Virustyp einen genau umrissenen „Wirtsbereich“ von Zelltypen hat, die ihn adsorbieren und vermehren, während umgekehrt jeder Zelltyp nur von bestimmten Virustypen infiziert werden kann, von anderen nicht. Angedeutet wurde diese Tatsache schon einmal im vorhergehenden Kapitel, doch jetzt gewinnt sie konkretere Gestalt, und man ahnt, in welcher Richtung hier weiter nach Ursachen zu suchen ist.

Sollte die Fähigkeit einer Zelle, Teilchen eines bestimmten Virustyps zu adsorbieren, vielleicht eine Lebensfunktion von ihr sein, d. h. bereits laufende Fließbänder erfordern? Die Frage ist schnell geprüft. Wir töten Bakterienzellen ab, z. B. durch Hitze oder Chemikalien, suspendieren sie in wässriger Salzlösung und fügen Phagenteilchen hinzu, von denen wir wissen, daß sie von diesen Zellen adsorbiert werden würden, wenn sie lebten. Die Zentrifugierung ergibt, daß auch die toten Zellen dies noch tun. Die klarzentrifugierte Flüssigkeit enthält kaum noch Phagenteilchen, sie müssen also von den Zellen mit ins Sediment gezogen worden sein. Wirbeln wir dieses Sediment toter Zellen mit daran haftenden Virusteilchen in Nährbrühe auf, dann könnten wir ewig warten, bis sie platzen und neue Phagen entlassen. Dazu sind sie nicht mehr imstande, denn die „Tötung“ bedeutet ja nichts anderes als die Zerstörung ihrer chemischen Fließbänder, ohne deren tatkräftige Hilfe kein neues Virus entstehen kann.

Doch nicht nur, daß die toten Zellen kein neues Virus mehr machen, sie geben auch die an ihnen haftenden Teilchen nicht wieder frei. Man mag es anstellen, wie man will, man bekommt sie in aktiver Form nicht wieder davon los, sie sind ein für allemal festgerannt und können niemals dazu gelangen, mit einer lebenden Zelle den Vermehrungsreigen neu zu beginnen. Deshalb braucht man eine Mischung toter Zellen und des dazu passenden Virus auch gar nicht zu zentrifugieren, um sich zu überzeugen, daß die Adsorption des Virus an die Zelle stattgefunden hat. Es genügt, Proben der Mischung auf Testplatten zu bringen, wo dann kaum

noch Löcher entstehen. Die paar Löcher, die man findet, rühren von Phagenteilchen her, die zum Zeitpunkt der Probeentnahme noch nicht von einer der toten Zellen adsorbiert worden waren.

Mit entsprechenden Experimenten kann man übrigens zeigen, daß eine lebende oder tote Bakterienzelle nicht nur *ein* Phagenteilchen zu adsorbieren vermag, sondern sehr viele, u. U. hunderte. Das ist höchst wichtig, denn daraus ergibt sich die Möglichkeit, Zellen mehrfach mit Virus zu infizieren und zu sehen, was das für Effekte hervorruft. Wir werden noch darauf zurückkommen.

Rezeptorsubstanzen. Ist also erwiesen, daß Zellen nicht lebendig sein müssen, um Virus adsorbieren zu können, dann erscheint es kaum noch fraglich, daß irgend etwas Stoffliches in der Zellwand darüber entscheidet, ob ein bestimmtes Virus adsorbiert wird oder nicht. Trifft das zu, so muß dieses stoffliche Prinzip, das man als „Rezeptor“ für den entsprechenden Virustyp bezeichnet, auch aus der Zellwand herauszuholen, rein darzustellen und chemisch zu charakterisieren sein.

Dafür braucht man natürlich — der Hinweis ist kaum noch nötig— wieder einmal einen Test! Er bietet sich ganz von selbst an in Gestalt des eben besprochenen Befundes, daß an tote Zellen adsorbierte Virusteilchen i. a. endgültig verloren sind. Was aber gilt, wenn die „Rezeptorsubstanz“ noch in die Zellwand eingebaut ist, das müßte ebenso gelten, wenn sie aus ihr herausgelöst und erst dann mit Virusteilchen zusammengebracht wird: sie sollte mit diesen eine irreversible, d. h. nicht rückgängig zu machende Bindungsreaktion eingehen und die betroffenen Virusteilchen infolgedessen inaktivieren.

Ein Versuch beweist die Richtigkeit dieser Annahme. Behandelt man Bakterienzellen mit gewissen chemischen Mitteln, die man natürlich nur durch Erfahrung und Probieren herausfinden kann, dann erhält man wirklich Extrakte, die einen oder mehrere von den Phagentypen, die für die extrahierten Zellen infektiös sind, spezifisch inaktivieren. Zur Kontrolle auf die Spezifität des Inaktivierungseffektes tut man gut, auf die gleiche Weise auch Extrakte aus solchen Zellen zu gewinnen und zu prüfen, die die betreffenden Virustypen *nicht* adsorbieren können. Behalten die Virusteilchen in diesen letzteren Extrakten ihre Aktivität, dann

können sie in den anderen nur durch eine spezifisch auf sie eingestellte, aus den Zellen herausgelöste Rezeptorsubstanz inaktiviert worden sein, die den nicht infizierbaren Zellen fehlt.

Die Anreicherung und Reinigung einer extrahierten Rezeptorsubstanz verfolgt man nach dem üblichen *quantitativen* Testprinzip durch Messung der von einer Fraktionsprobe unter festgelegten Bedingungen inaktivierten Virusmenge. Je größer diese ist, desto mehr Rezeptorsubstanz muß in der gewonnenen Extraktfraktion enthalten gewesen sein! Durch chemische Aufarbeitung ähnlich der, die man zur Gewinnung reiner Viruspräparate verwendet, gelangt man schließlich zu einem Material, das schon in hoher Verdünnung erhebliche Virusmengen inaktiviert und sich in Ultrazentrifuge und Elektrophoresekammer als einheitlich erweist. Damit ist also, wenn man Glück hatte, die reine Rezeptorsubstanz gewonnen und steht für die weitere chemische und funktionelle Charakterisierung zur Verfügung.

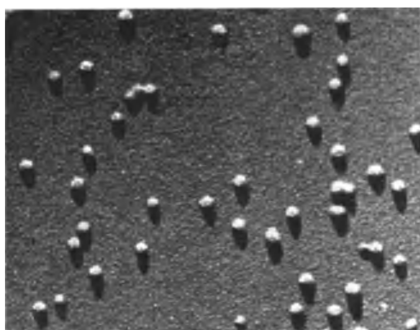


Abb. 18. Die kugelförmigen Teilchen der Rezeptorsubstanz für den Phagentyp T 5 in 60000facher Vergrößerung

Es ist noch gar nicht lange her, daß solche Präparierungen erstmalig vollkommen gelungen sind, doch ist es trotzdem möglich gewesen, schon eine ganze Menge darüber in Erfahrung zu bringen, was eine Rezeptorsubstanz eigentlich mit den Virusteilchen anstellt und ihnen bei der Inaktivierung antut. Die bisher isolierten Rezeptorsubstanzen zeigen alle ein ähnlich hohes Teilchengewicht wie die Viren selber. Sie bestehen aus Protein, Fettstoffen und verschiedenen Zuckern. Alle diese Komponenten sind chemisch miteinander zu Riesenmolekülen verbunden. Im Gegensatz zu den Viren enthalten bisher bekannt gewordene Rezeptorsubstanzen keine Nucleinsäure. Abb. 18 zeigt die Teilchen einer Rezeptorsubstanz, die aus Coli-Bakterien, normalen

Bewohnern des menschlichen Dickdarms, isoliert wurde. Man erkennt bei der gewählten, 60000fachen elektronenoptischen Vergrößerung, daß jedes Teilchen dem anderen in Größe und Gestalt gleicht. Sie sind alle kugelförmig und haben einen Durchmesser von 0,000 03 Millimeter. Beides wußte man schon vorher aus Messungen in der Ultrazentrifuge, doch ist es immer beruhigend, sich durch direkten Augenschein von der Richtigkeit

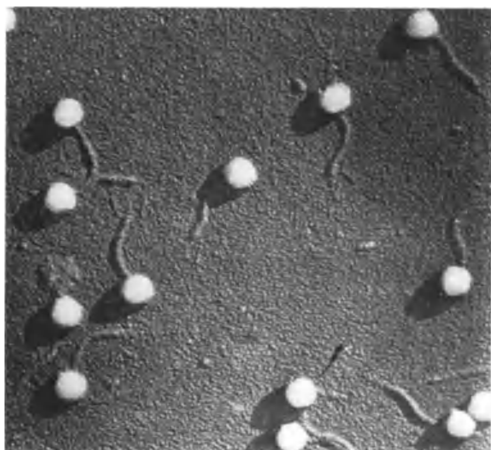


Abb. 19. Bakteriophagenteilchen vom Typ T 5. Vergr. 60000fach

indirekt erzielter Ergebnisse zu überzeugen — selbst für den mit solchen Verfahren vertrauten Naturwissenschaftler!

Abb. 19 zeigt einige Phagenteilchen des Typs „T 5", der für die erwähnten Coli-Zellen infektiös ist. Die Teilchen werden dementsprechend von der durch Extraktion dieser Zellen gewonnenen Rezeptorsubstanz inaktiviert. Man erkennt, daß es sich bei den T 5-Teilchen um eigenartige, kugelförmige und mit je einem dünnen, biegsamen Fortsatz versehene Gebilde handelt. Sie sehen den schon früher wiedergegebenen Phagenteilchen eines anderen Typs (S. 65) nicht unähnlich, doch bemerkt man deutliche Unterschiede, die eindrucksvoll unterstreichen, daß selbst so winzige Gebilde noch durch wohldefinierte, morphologische Eigentümlichkeiten ausgezeichnet und dadurch auch,

trotz Zugehörigkeit zur gleichen Virusklasse (Bakteriophagen), von einander differenzierbar sein können.

Bringt man T 5-Phagenteilchen und etwas von der zugehörigen Rezeptorsubstanz in verdünnter Salzlösung zusammen und sieht sich nach prompt erfolgter Inaktivierung der Phagenteilchen unter dem Elektronenmikroskop an, was jetzt aus ihnen geworden ist, dann findet man, wie Abb. 20 zeigt, daß am Ende des dünnen Fortsatzes eines jeden Phagenteilchens je ein Rezeptorkügelchen, ein Molekül Rezeptorsubstanz also, festhängt. Es genügt demnach offenbar, diese eine Stelle am Phagenteilchen zu blockieren, um es untauglich zu machen, jetzt noch eine Zelle zu infizieren. Die Blockierung besorgt die Rezeptorsubstanz mit ihrer erstaunlich gezielten Bindungstendenz. Woraus sofort weiter folgt, daß ein intaktes Phagenteilchen sich mit nichts anderem als der Spitze seines Fortsatzes an die Wand seiner Wirtszelle anheftet, wenn es von dieser adsorbiert wird, und zwar selbstverständlich stets an einer Stelle dieser Wand, an der sich ein passendes Rezeptormolekül eingebaut befindet! Denn nur ein eingebautes Rezeptormolekül kann die Fixierung des Phagenteilchens an der Zellwand bewirken. Abb. 21 überzeugt uns von der Richtigkeit unserer Schlußfolgerungen. Sie zeigt zwei Bakterienzellen, die als dicke, kurze Würste erscheinen und an die viele Phagenteilchen gleichzeitig adsorbiert wurden. Man erkennt, daß alle Phagenteilchen, wenn überhaupt, mit der Spitze ihres Fortsatzes an der Zelloberfläche haften, während ihre „Köpfe“ ein ganzes Stück davon abstehen.



Abb. 20. T 5-Teilchen, die durch Kombination mit ihrer Rezeptorsubstanz (Abb. 18) inaktiviert wurden. Vergr. 60 000 fach. Man sieht, daß jedes Phagenteilchen an der Spitze seines Fortsatzes ein Rezeptorkügelchen trägt, das hier chemisch fest gebunden wurde und dadurch das „Anheftungsorgan“ des Phagenteilchens blockiert

Die Bindungsreaktion zwischen Rezeptorteilchen und Fortsatzspitze eines Phagenteilchens erfolgt offensichtlich ganz automatisch wie jede beliebige, chemische Reaktion und ist mit Sicher-

heit auf entsprechende, physikalisch-chemische Kräfte zurückzuführen, die die beiden Komponenten nach zufälligem Kontakt



Abb. 21. Zwei Zellen von Mycobacterium mit daran haftenden Phagenteilchen. Man beachte, daß die Teilchen mit der Spitze ihres Fortsatzes an der Zellwand festhängen

fest aneinander haften lassen. Zweifellos spielen bei der Entfaltung dieser Kräfte strukturelle Eigentümlichkeiten der sich gegenseitig bindenden Oberflächen eine maßgebliche Rolle. Sie müssen quasi wie linke und rechte Hand beim Händefalten auf- und ineinander

passen, sonst könnte eine so feste Bindung niemals zustandekommen. So erklärt sich auch die mehrfach betonte, hohe Spezifität dieser Reaktion. Jeder Phagentyp benötigt, um infizieren zu können, seine eigene, besonders strukturierte Rezeptorsubstanz in der Wand einer Bakterienzelle, sonst bleibt er von der Vermehrung in dieser ausgesperrt. Die Wand einer Zellart, die von mehreren, ganz verschiedenen Phagentypen infiziert werden kann, besteht deshalb tatsächlich aus einem Mosaik von Rezeptorsubstanzen, die sich chemisch voneinander unterscheiden lassen und von denen jede auf einen bestimmten Phagentyp spezifisch eingestellt ist. Man geht jetzt an die Aufgabe heran, chemische Struktur und spezifische Bindungsfähigkeit auseinander abzuleiten, was angesichts der äußerst komplexen Zusammensetzung der beteiligten Reaktionspartner offensichtlich ein sehr schwieriges Unterfangen ist.

Virus-abweisende Zelltypen und ihre Entstehung. Warum in aller Welt eine Zelle so töricht ist, überhaupt Substanzen mit Rezeptorfunktion für Virus zu synthetisieren und in ihre äußere Hülle einzubauen, ist ein noch ungelöstes Rätsel. Wenn sie es nicht täte, könnte kein Virus ihr etwas anhaben, und tatsächlich hat sie es keineswegs nötig, einige ihrer chemischen Fließbänder zu so selbstmörderischen Zwecken einzuspannen. Das läßt sich leicht beweisen.

Man nimmt eine Testplatte für Phagen und bringt auf den Bakterienrasen nicht nur einige hundert Phagenteilchen, sondern so viele, daß keine *einzelnen* Löcher mehr entstehen können, weil sie sich alle gegenseitig überlappen. Das passiert manchmal auch aus Versehen, wenn man Phagenteilchen zählen will und nicht genau weiß, wieviele man zu erwarten hat. Die Folge ist also, daß der ganze Zellrasen durch die in zu großer Menge daraufgebrachten Phagen und ihre Nachkommen vernichtet wird. Es scheint allein der blanke Nähragar übrigzubleiben und gewissermaßen ein einziges, riesiges Phagenloch darzustellen. Läßt man aber die Platte noch ein Weilchen liegen, statt sie gleich fortzuwerfen, dann erscheinen auf dem Nähragar einzelne Bakterienkolonien, die rasch größer werden. Da wachsen also inmitten von Milliarden von Phagenteilchen, die die ganze Platte bedecken, ganz seelenruhig Bakterienzellen heran, die sich davon nicht im geringsten

stören lassen. Impft man sie ab und untersucht sie näher, dann findet man, daß es sich nicht etwa um Fremdbakterien handelt, die nachträglich aus der Luft auf die Platte gerieten. Nein, es sind zweifellos Nachkommen jener Zellen, die den Phagen auf der Platte in Scharen zum Opfer fielen. Sie sind aber vollständig resistent gegenüber diesen Phagen, und zwar einfach deshalb, weil sie sie nicht mehr, wie ihre Vorfahren, adsorbieren. Das verrät sogleich der Zentrifugierungsversuch (S. 79). Extrahiert man die Zellen, um genau herauszufinden, worauf dieser negative Effekt beruht, dann ergibt sich, daß die Extrakte jenen Phagentyp, der den ganzen Zellrasen vernichtete, nicht inaktivieren. Die resistenten Zellen machen also dessen spezifische Rezeptorsubstanz nicht mehr, und das bleibt auch so bei allen ihren Nachkommen. Vom biochemischen Standpunkt ist dazu zu sagen, daß die chemischen Fließbänder in diesen Zellen ein für allemal eine Umstellung erfahren haben, und daß deshalb die betreffende Rezeptorsubstanz nicht mehr aufgebaut werden kann, dafür aber u. U. etwas anderes, für die Zelle Ungefährlicheres. Es geht also auch so, der Zelle geschieht durch die Umstellung kein Schaden in ihrer Lebensfähigkeit! Warum verzichtet sie dann nicht lieber gleich auf die Herstellung der gefahrdrohenden Substanzen?

Vielleicht geht das nicht so ohne weiteres, vielleicht müssen erst Phagen auf die virusempfänglichen Vorfahren der resistent gewordenen Zellen eingewirkt haben, ehe die innere Umstellung erfolgen konnte? Diese wäre dann eine sinnvolle Reaktion auf die gefährliche Begegnung! Die Antwort ist indessen ein kategorisches Nein! Die Umstellung erfolgt ganz zufällig, spontan und vollkommen unabhängig davon, ob die davon betroffene Zelle jemals mit Phagenteilchen in Berührung kam oder nicht. Aber sie ereignet sich selten! Deshalb findet man immer nur in einer genügend großen Anzahl von phagenempfänglichen Bakterienzellen einige wenige, die die Fabrikation einer bestimmten Rezeptorsubstanz plötzlich aufgegeben haben. Diese wenigen sind es, die auf den Testplatten übrigbleiben, wenn alle anderen Schwesterzellen zu Milliarden durch eine Überschwemmung mit Phagen dahingerafft werden, und sie wachsen zu den paar bald darauf sichtbar werdenden Zellkolonien heran.

Spontane und bleibende, d. h. vererbliche Fließbandumstellungen wie die hier besprochene nennt man „Mutationen“, ein Ausdruck, der schon einmal kurz erwähnt wurde (S. 59). Die virusresistent gewordenen Zellen sind also „Mutanten“, weil sie durch Mutation aus den normalen, virusempfänglichen hervorgehen.

Es ist höchst merkwürdig, wie sehr es dem menschlichen Empfinden widerspricht, ein für die Zelle offensichtlich so sinnvolles Ereignis wie ihre Umschaltung von virusempfänglich auf virusresistent als einen vom blinden Zufall gesteuerten Vorgang akzeptieren zu müssen und nicht als eine Schutzreaktion, die erst von einer bedrohlich gewordenen Umwelt ausgelöst wird. Dem gewohnheitsmäßigen Denken erscheint es unmöglich, daß es nicht die Umwelt sein soll, die jede Anpassung an veränderte Lebensbedingungen hervorruft, sondern daß Organismen angeblich spontan und gleichsam spielerisch entstehen, die an Umwelten angepaßt sind, in die sie u. U. niemals hineingeraten oder die es womöglich gar nicht oder *noch* gar nicht gibt. Es ist aber doch so, daran lassen sorgfältigste Experimente keinen Zweifel. Zum Beispiel ist es vollkommen sicher, daß bereits zur Pharaonenzeit und noch viel früher, als es bestimmt keine pharmazeutische Industrie gab, dauernd spontan Bakterienzellen aufgetreten sind, denen, im Gegensatz zur Masse ihrer Geschwister, mit unseren modernen Chemotherapeutika nicht beizukommen gewesen wäre. Solche Zelltypen gibt es nicht erst heute und nicht erst dadurch, daß wir seit einigen Jahren bestimmte chemische Stoffe benützen, um bakterielle Infektionskrankheiten zu heilen, so daß sich die bekämpften Bakterien daran anpassen und „lernen“ konnten, solche Heilmittel mit Nichtachtung zu strafen. Es gibt sie immer. Aber sie hatten keinen besonderen Vorteil in einer Welt, die noch ohne chemische Fabriken auskam. Das wurde erst anders, als man die Chemotherapeutika erfand und benutzte. Wenn deshalb heute, im Gegensatz zur Frühzeit der Chemotherapie vor 20 Jahren, eine Gonorrhoe fast nie mehr mit Sulfonamiden geheilt werden kann, dann nicht deshalb, weil die Gonokokken durch ausgedehnte Anwendung von Sulfonamid an dieses für sie giftige Zeug gewöhnt wurden, sondern weil von nun an nur noch solche Gonokokken eine Chance hatten, die

spontan und spielerisch ein Fließbandsystem etablierten, das durch das Gift nicht mehr blockiert werden konnte. Sie waren jetzt, trotz ihrer anfänglich geringen Zahl, unter allen anderen Gonokokken als einzige auserwählt zu überleben, sie wurden „selektioniert", wie man sagt, und das Selektionsmittel (aber nicht das Mittel zur Schaffung der Anpassung!) war das zuerst gegen die Krankheit so wirksame Sulfonamid, das nunmehr, nach vollendeter Selektion, natürlich als Heilmittel der Gonorrhoe uninteressant geworden ist.

Blinde Mutation und mechanische Selektion — das sind, jedenfalls in den hier betrachteten, engeren Bereichen, die treibenden Kräfte jeder evolutionären Situationsverschiebung, und mag sie noch so „sinnvoll" und „zielgerichtet" erscheinen. Wem das nicht in den Kopf will — z. B. lange Zeit den Sowjetrussen unter Führung des „Biologen" Lyssenko — dem ist nicht zu helfen, denn er opfert jederzeit beweisbare Tatsachen einer vorgefaßten Meinung, einer leeren Doktrin. Eine Geisteshaltung, die in unserer technisierten, auf die nüchterne Ausnützung von Tatsachen ausgerichteten Zivilisation zweifellos ein nicht ungefährlicher Luxus ist.

Daß die Phagen kein ideales Mittel zur Bekämpfung bakterieller Infektionskrankheiten sind, wird jeder Leser, der das vielleicht anfänglich im Stillen gedacht und gehofft hat, nach den vorausgegangenen Erörterungen sofort einsehen. Behandelte man einen z. B. an Typhus erkrankten Patienten mit Typhusphagen, dann würde man zwar wahrscheinlich ziemlich rasch sämtliche dafür empfänglichen Typhusbakterien vernichten (obwohl es schwierig genug wäre, sie in allen Schlupfwinkeln mit Phagen aufzustöbern). Übrig blieben aber jedenfalls die wenigen, infolge einer Mutation von diesen Phagen nicht mehr infizierbaren Typhuszellen, die mit Sicherheit vorhanden sind, sie würden rasch zu hellen Haufen heranwachsen und, da sie genau so bösartig sind wie die vernichteten, die Krankheit aufrechterhalten. Man hat nach Entdeckung der Phagen vor bald 50 Jahren eine Phagentherapie tatsächlich versucht, aber fast nur Fehlschläge erlebt, die man sich jetzt leicht erklären kann.

Blicken wir zurück und fassen wir in Gedanken zusammen, dann können wir mit einiger Befriedigung feststellen, daß uns die

wissenschaftlich-experimentelle Durchleuchtung allein schon des Problems der Phagenadsorption erstaunlich vielseitige Einsichten eingetragen hat, die weit über die scheinbar enge Fragestellung hinausreichen, von der anfänglich ausgegangen wurde. Das ist ein gutes Zeichen, denn so muß es sein, wenn man ein naturwissenschaftliches Problem richtig anfaßt. In der Natur gibt es keine isoliert dastehenden Tatbestände, zu denen sich nichts weiter sagen läßt. Wenn es einmal so aussieht, dann hat man bestimmt irgendwo das Wichtigste übersehen.

Selbst in bezug auf die spezielleren Ergebnisse über die Bedingungen der Phagenadsorption braucht der Leser nicht zu befürchten, hier Seltsamkeiten vorgesetzt bekommen zu haben, mit denen sich in anderen Sparten der Virusforschung nicht viel anfangen läßt. Bei vielen tier- und menschenpathogenen Viren ist die Situation, wie schon angedeutet, prinzipiell genau so. Auch diese Viren bedürfen, um in ihre Wirtszellen eindringen zu können, der Hilfe von Rezeptorsubstanzen, die die Wirtszelle in ihrer äußeren Wand bereithält und zur Verfügung stellt. In manchen Punkten weiß man schon mehr über ihre Chemie als bei bakteriellen Rezeptorsubstanzen. Doch reicht das Wissen ebenfalls noch nicht, um klare Vorstellungen über die strukturellen Vorbedingungen für die Virus-Rezeptor-Bindung entwickeln zu können. Es lohnt sich für uns deshalb nicht, in eine Diskussion darüber einzutreten.

Virusteilchen entschlüpfen einer Falle. Dafür muß aber auf eine Besonderheit aufmerksam gemacht werden, die gewissen tierpathogenen Viren eigentümlich ist und die in anderem Zusammenhang schon einmal erwähnt wurde. Wir erinnern uns, daß deren Fähigkeit, rote Blutkörperchen zu verklumpen, für den Zweck eines quantitativen Tests ausgenützt werden kann (S. 37). Dieser Effekt kommt dadurch zustande, daß nicht nur bestimmte Gewebezellen, sondern auch rote Blutkörperchen die Rezeptorsubstanz für jene Viren enthalten, sie also zu adsorbieren vermögen. Die betreffenden Virusteilchen sind aber kugelförmig und können mit jeder beliebigen Stelle ihrer Oberfläche an der Rezeptorsubstanz haften — im Gegensatz zu den Phagenteilchen, deren Achillesferse sich auf das Ende ihres Fortsatzes beschränkt. Die kugeligen Teilchen vermögen deshalb, als kleine Brücken

zwischen je zwei roten Blutkörperchen zu fungieren, indem sie mit einem Punkt ihrer Oberfläche an dem einen Blutkörperchen haften, mit einem anderen Punkt am nächsten. Da jedes Blutkörperchen sehr viele von den im Vergleich zu ihm winzigen Virusteilchen zu adsorbieren vermag, ergeben sich Brücken nach allen Seiten, so daß durch ihre Vermittlung genügend viele Blutkörperchen aneinanderhängen können, um als Klümpchen für das bloße Auge wahrnehmbar zu werden.

Ein rotes Blutkörperchen ist nun aber keine vollwertige Zelle. Es fehlen ihm fast alle chemischen Fließbänder — es ist sowieso schon auf dem Absterbeetat und kann deshalb keine neues Virus machen. Daher scheint jedes an ein Blutkörperchen adsorbierte Virusteilchen in einer ebenso ärgerlichen Falle zu sitzen, wie ein Phagenteilchen, das an eine tote Bakterienzelle adsorbiert wurde, von der es nie wieder loskommt. Solches Mißgeschick müßte den tier- und menschenpathogenen Viren auf freier Wildbahn, d. h. im Blut und in den Körpersäften ihrer Wirtsorganismen, wo sogar gelöste Rezeptorsubstanzen in freier Form vorkommen, ununterbrochen passieren und gewaltig unter ihnen aufräumen — sehr zum Nutzen des infizierten Individuums. Wäre da kein Ausweg geschaffen, dann gäbe es vielleicht kaum ein Virus, das uns gefährlich werden könnte.

Hier ist der Ausweg. Läßt man virusverklumpte Blutkörperchen eine Weile stehen, dann lösen sie sich wieder voneinander und verklumpen niemals erneut — wohl aber frisch zugesetzte Blutkörperchen, denen es jedoch bald ebenso ergeht. Es läßt sich zeigen, daß das adsorbiert gewesene Virus bei jeder spontanen Lösung einer Verklumpung wieder unverändert frei wird und zwar, weil es die Rezeptorsubstanz, an der es zunächst festhing, mit eigenen Mitteln ziemlich rasch zerstört. Es benimmt sich da wie ein Verdauungsenzym, das spezifisch auf die Verdauung der Rezeptorsubstanz eingestellt ist, und hinterläßt jedesmal Blutkörperchen, die frei von Rezeptorsubstanz und daher durch Virus nicht mehr agglutinierbar sind.

Die Virusteilchen, von denen hier die Rede ist, sind folglich von vornherein so konstruiert, daß sie sich aus jeder Falle, die ihnen durch ihre blinde Affinität zur Rezeptorsubstanz gestellt ist, und die in sie geraten müssen, wo immer sie darauf treffen,

selbst wieder befreien können. Denken wir daran, daß ja auch die wirklichen Fabrikationsstätten für neue Virusteilchen, d. h. deren Wirtszellen, in ihrer Wand erhebliche Mengen von Rezeptorsubstanz enthalten, dann müssen wir darin sogar, woran man zunächst nicht denkt, die schlimmste Falle erblicken. Wie sollten die neugemachten Teilchen jemals von ihrer unbrauchbar gewordenen Wirtszelle loskommen und an frische Zellen herangelangen, wenn ihnen das spezifische Mittel zur Selbsthilfe nicht gleich mitgegeben wäre?

Meist hat man die Wechselwirkung zwischen Virus und Rezeptorsubstanz nur in gewissermaßen entgegengesetzter Richtung betrachtet, d. h. im Zusammenhang mit dem *Eindringen* des Virus in seine Wirtszelle und nicht mit seiner *Entlassung* daraus. Solange man nur das Eindringen zu verstehen suchte, mußte es natürlich als paradox auffallen, daß das Virusteilchen die Rezeptorsubstanz, die ihm zum Festhaften an seiner Wirtszelle dienen soll, automatisch zerstört — daß es also Anstalten zu machen scheint, buchstäblich den Ast abzusägen, auf dem es sitzt. Das Absägen dauert aber immerhin eine Weile, und man wird annehmen müssen, daß sofort nach der Adsorption an eine für die Vermehrung wirklich geeignete Wirtszelle Vorgänge ablaufen, die zur definitiven Infektion der Zelle führen und die beendet sind, ehe das Virusteilchen mit seiner enzymatischen Sägearbeit fertig ist. Mehr läßt sich darüber bei diesen Viren noch nicht sagen, wohl aber bei den Bakterienviren, denen wir uns deshalb jetzt wieder zuwenden.

b) Die Wirtszelle wird infiziert.

„Finsternis“ (Eclipse). Weil man lange Zeit von der Voraussetzung ausging, Virusteilchen vermehrten sich durch Zweiteilung wie echte Mikroorganismen, nur eben innerhalb von Zellen, war man über eine Beobachtung verwundert, die sich bei sehr vielen Virusar en machen ließ. Wenn man nämlich Zellen mit Virus frisch infiziert hatte und sie darauf in verschiedenen Zeitabständen künstlich zerrieb, um den Fortgang der laufenden Teilchenverdopplung in ihrem Inneren verfolgen zu können, dann fand man zunächst überhaupt kein aktives Virus mehr wieder — nicht einmal das, was man selbst eben erst in die Zellen hineingesteckt

hatte! Erwartungsgemäß hätte der Zellbrei stets Virus enthalten müssen, und zwar in geometrischer Zunahme umso mehr, je mehr Zeit seit der Infektion verstrichen war. Davon war also überhaupt keine Rede. Nach längerem Zuwarten tauchte zwar endlich doch wieder aktives Virus in den Zellen auf, aber zwischen diesem Zeitpunkt und dem Moment der Infektion schien eine Periode vollkommener „Finsternis“ zu liegen, in der sich, wenn überhaupt etwas, dann gänzlich rätselhafte Vorgänge abspielen mußten. Man taufte diese Periode deshalb „Eclipse“. Manche Forscher versuchten, den Effekt hinwegzuerklären und hielten ihn für nebensächlich. Heute wissen wir, daß die Eclipse die interessanteste Phase der Virusvermehrung darstellt, denn da geschieht das Entscheidende: die chemische Synthese von Virusnucleinsäure und Virusprotein, jenen beiden Hauptkomponenten, aus denen sich die neuen Teilchen zusammensetzen. Hier erstmalig hineingeleuchtet zu haben, ist das Verdienst der Phagenforschung.

Das infizierende Virusteilchen wird zerstört. Da man herausgefunden hatte, daß die Phagenteilchen nach der Adsorption an ihre Wirtszelle nur durch jenen dünnen Stiel oder Fortsatz mit ihr verbunden sind, von dem schon mehrfach die Rede war, schien die Möglichkeit gegeben, sie einfach durch Anwendung mechanischer Kräfte wieder von der Zelle abzureißen. Vielleicht ließ sich damit verhindern, daß die Zellen wirklich infiziert wurden, z. B. durch endgültiges Hineinschlüpfen der Virusteilchen in deren Innenraum, obwohl durch die Adsorption der Virusteilchen der erste Schritt in dieser Richtung bereits getan war. Man hätte auf solche Weise Adsorption und Infektion experimentell voneinander trennen und dadurch auch die zeitliche Aufeinanderfolge näher untersuchen können.

Das Experiment hatte ein ganz merkwürdiges Ergebnis. Tatsächlich ließ sich durch äußerst heftiges Rühren einer Suspension von Bakterienzellen, an die Phagenteilchen adsorbiert worden waren, Phagenmaterial von den Zellen abstreifen, aber nicht etwa die kompletten Phagenteilchen, sondern *nur ihre Proteinkomponente*. Der Nucleinsäureanteil hingegen verblieb bei den Zellen, und diese brachten neue Phagenteilchen hervor, *obwohl* sie über ein komplettes Teilchen — gewissermaßen als Muster — gar nicht mehr verfügten.

Damit war aber nicht nur die Zweiteilungshypothese für die Virusvermehrung mit einem Schlage erledigt, sondern zugleich die Ursache für jenen eigenartigen Effekt der „Eclipse“ aufgedeckt, der auch bei den Phagen bekannt war. Jedes Phagenteilchen wird offenbar sogleich nach seiner Adsorption an die Wirtszelle automatisch in seine zwei Bestandteile zerlegt, worauf auf den einen — das Protein — vollkommen verzichtet werden kann und de facto verzichtet wird, während allein der andere, die Nucleinsäure, von der Zelle aufgenommen wird und hier die Produktion neuer, kompletter (!) Virusteilchen in Gang setzt. Das infizierende Phagenteilchen verliert unweigerlich durch diese nicht mehr rückgängig zu machende Zerlegung seine ursprüngliche Identität als körperliches Gebilde von individueller, charakteristischer Gestalt (S. 83) und damit die entsprechenden, gerade hierfür charakteristischen Eigenschaften. Ganz neue strukturelle und funktionelle Beziehungen werden jetzt geknüpft, und so ist es kein Wunder, daß man gleich nach der Infektion vergeblich nach einem infektiösen Virusteilchen in der infizierten Zelle Ausschau hält. Hier gibt es nirgends mehr ein komplettes Teilchen. Infektiös sind aber nur solche.

Wie sich die Zerlegung des infizierenden Phagenteilchens vollzieht, kann man ganz leicht mit eigenen Augen durch Vermittlung des Elektronenmikroskops sehen, wenn man nur weiß, daß so etwas hinter dem Gesehenen dahintersteckt. Nur aus elektronenmikroskopischen Aufnahmen so weitgehende Schlüsse zu ziehen, würde man sich wohl kaum getrauen, denn man kann dabei erfahrungsgemäß sehr peinlichen Fehldeutungen zum Opfer fallen. Betrachten wir noch einmal Abb. 21, und zwar besonders die Bakterienzelle rechts unten. Die Köpfe fast aller daran adsorbierten Phagenteilchen erscheinen merkwürdig eingeschrumpft im Gegensatz zu dem Anblick, den frei herumliegende Teilchen mit ihren prallen Köpfen bieten. Dasselbe findet man auch in der Abb. 20. Einige von den Phagenteilchen, die mit der freien Rezeptorsubstanz reagiert haben, sind ebenfalls trübselig in sich zusammengesunken, so daß man gerade noch ihre Umrisse erkennt. Der geisterhafte Schatten aber, der von ihnen übriggeblieben ist, stellt nach Ausweis chemischer Experimente nichts anderes dar als die Proteinkomponente des Teilchens! Sie besitzt zwar noch

dessen charakteristische Gestalt, aber irgendetwas, das sie normalerweise stramm ausfüllte, scheint herausgelaufen zu sein. Was herausschlüpfte, ist fädige Nucleinsäure, die zweite Komponente des Teilchens.

Es läßt sich nachweisen, daß die Nucleinsäure austritt, kurz nachdem die Spitze des Fortsatzes mit einem Rezeptormolekül in Kontakt gekommen ist. Sitzt das Rezeptorteilchen noch in einer Bakterienzellwand, so wechselt die Nucleinsäure aus der Proteinhülle des Phagenteilchens in die Zelle hinüber, und was man darauf durch Rühren von der Zelle abstreifen kann, ist allein diese schlaffe, leere Phagenhülle. Aus Zelle und Phagennucleinsäure aber ist eine neue, funktionelle Einheit geworden, die von nun an dazu determiniert ist, beträchtliche Mengen von Phagenteilchen herzustellen — man möchte fast sagen: aus dem Boden zu stampfen!

Befindet sich die Rezeptorsubstanz frei und ungebunden in Lösung, dann bewirkt sie durch Kontakt gleichfalls, daß der Nucleinsäurefaden aus dem Eiweißbeutel herauskommt, worauf er sich in diesem Falle natürlich in der umgebenden Flüssigkeit verliert. Das Phagenteilchen ist damit als infektiöse Einheit offensichtlich endgültig vernichtet.

Somit gelangen wir zu dem Schluß, daß ein Phagenteilchen wie eine winzige, nucleinsäuregefüllte Injektionsspritze konstruiert ist, die beim Kontakt mit der passenden Rezeptorsubstanz automatisch ausgelöst wird. Adsorption und Infektion folgen Schlag auf Schlag. Die Bakterienzelle ist infiziert, d. h. zur Neuproduktion von Phagenteilchen prinzipiell bereit und imstande, sowie sie die Nucleinsäure eines adsorbierten Phagenteilchens aufgenommen hat. Die Proteinhülle des Phagenteilchens hingegen hat mit der eigentlichen Neuproduktion von Virus nichts mehr zu tun. Sie diente nur zur Verpackung der dafür allein verantwortlichen, sehr empfindlichen Nucleinsäure und hatte außerdem vermöge ihrer chemischen Struktur dafür zu sorgen, daß dieser merkwürdige Stoff an die Zelle heran- und in sie hineinbefördert wurde. Die Nucleinsäure kann sich da nicht selbst helfen, sondern bedarf der Vermittlung durch einen besonderen Proteinmantel mit daranhängendem Zipfel, dessen äußerstes Ende auf die zelluläre Rezeptorsubstanz paßt wie der Schlüssel zum Schloß und die Zellwand aufschließt, um die Phagennucleinsäure hindurchzulassen.

Bei den tier- und menschenpathogenen Viren weiß man, wie gesagt, noch nichts über solche Details des Infektionsmechanismus, außer was die Unentbehrlichkeit einer Rezeptorsubstanz für manche dieser Virustypen anbelangt. Da aber die Eclipse ein Phänomen ist, das anscheinend in allen daraufhin untersuchten Fällen auftritt — sogar bei pflanzenpathogenen Viren —, wird man kaum fehlgehen in der Annahme, daß ein infizierendes Virusteilchen *stets* rasch „auseinandergenommen“ wird und *deshalb* als infektiöses Teilchen nicht mehr nachweisbar ist. Die Voraussetzung dafür dürfte wohl immer eine leichte und vollständige Trennbarkeit des Proteinanteils eines Virusteilchens vom Nucleinsäureanteil sein. Sie ist nicht nur bei den Phagen gegeben, sondern ließ sich jetzt auch beim Tabakmosaikvirus nachweisen. Die stäbchenförmigen Teilchen dieses Virus (Abb. 15) sind konstruiert wie eine Kerze. Ein Nuclein-



Abb. 22. Einzelnes, stäbchenförmiges Teilchen des Tabakmosaikvirus, dessen Proteinmantel an einigen Stellen entfernt wurde, so daß der innen entlanglaufende Nucleinsäurefaden zum Vorschein kommt

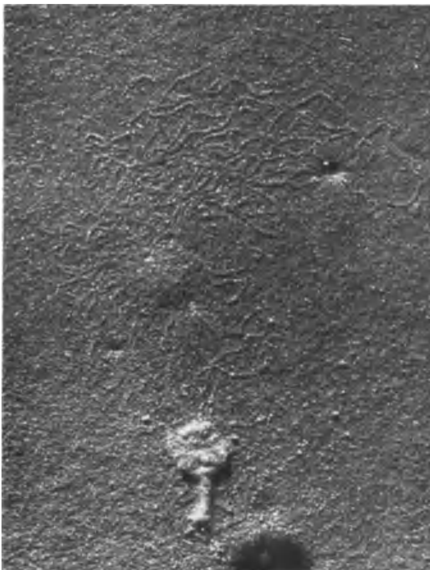


Abb. 23. Geplatztes Phagenteilchen (Typ T 6). Die herausgeschleuderte Nucleinsäure liegt als verfilztes Fadenknäuel neben der aufgerissenen Proteinhülle. Vergr. etwa 40000fach

säurefaden ist in seiner ganzen Länge von einem dicken, zylindrischen Mantel aus Protein umgeben wie der Kerzendocht vom Wachs. Abb. 22 zeigt ein solches Stäbchen, von dem mit chemischen Mitteln kurze Stücke des Proteinmantels entfernt wurden, so daß der Nucleinsäuredocht an diesen Stellen gut erkennbar wird. Der Nucleinsäurefaden eines Phagenteilchens — vielleicht sind es auch mehrere — ist übrigens *nicht* gestreckt in diesem untergebracht. Dafür ist er viel zu lang. Er befindet sich aufgeknäuelt in dessen Kopf. Abb. 23 zeigt ein Phagenteilchen, dessen Kopf künstlich zum Platzen gebracht wurde, so daß der Nucleinsäureknäuel herausgeschleudert wurde und jetzt direkt neben der Proteinhülle liegt. Man erkennt ihn ganz deutlich.

Die pflanzenpathogenen Viren freilich kommen *ohne* Unterstützung durch eine Rezeptorsubstanz in der Pflanzenzellwand und ohne eigenen Anbohrmechanismus aus. Schlimmstenfalls lassen sie sich vom Stechrüssel eines Insektes durch die hinderliche Barriere hindurchhelfen. Eine Zerlegung des Virusteilchens kann also in Ermangelung einer typischen Rezeptorsubstanz, wenn überhaupt, erst im Inneren der Zelle erfolgen, in die es eingeschleppt wird. Daß sich hier kein Spezialmechanismus für den Vorgang der Infektion entwickelte, hat wahrscheinlich nicht nur den Grund, daß er offensichtlich entbehrlich ist und deshalb keinen selektionistischen Vorteil böte, ganz im Gegensatz zur Situation, der Phagen und tier- bzw. menschenpathogene Viren gegenüberstehen. Wahrscheinlich *konnte* er sich gar nicht entwickeln, einfach weil die Zellulose und sonstige Bestandteile der Pflanzenzellwand chemisch zu träge und widerstandsfähig sind, als daß dafür ein chemischer Schlüssel konstruiert werden könnte, der, für den Einbau in Virusteilchen geeignet, diesen einen Durchlaß öffnen würde. Zellwände von Tier, Mensch und Bakterien sind dagegen auf Grund ihrer Zusammensetzung und Struktur ganz erheblich empfindlicher, d. h. chemischen Einflüssen gegenüber reaktionsfähiger, so daß die schöpferischen Möglichkeiten der Natur nicht überfordert waren, als es sich darum handelte, Virusteilchen hervorzubringen, die für einen chemischen Angriff auf solche Gebilde ausgerüstet sind.

Puzzlespiel. Aus dem soeben geschilderten Infektionsmechanismus bei Phagen ist eine Lehre zu ziehen, die noch nicht

genügend hervorgehoben wurde. Sie ist allem Anschein nach von so prinzipieller und allgemeiner Bedeutung für das Problem der identischen Reproduktion hochmolekularer Strukturen, daß wir noch etwas dabei verweilen müssen.

Im III. Kapitel wurden einige Spekulationen diskutiert, die sich auf dieses Problem bezogen. Sie drehten sich darum, daß vielleicht nur solche Strukturen zur („autokatalytischen") Selbstverdopplung imstande sind, die aus Protein *und* Nucleinsäure kombiniert sind. Das legten entsprechende Eigenschaften von Genen und Viren anfänglich nahe. Der Ablauf der Infektion bei Phagen, also typischen Viren, zeigt aber mit großer Sicherheit, daß hier *allein die Nucleinsäure* die tragende Rolle bei deren identischer Reduplikation spielt. Wenn also überhaupt noch ein *autokatalytischer* Reproduktionsmechanismus in Betracht zu ziehen ist, dann ausschließlich für die Nucleinsäure selbst. Für das Phagenprotein oder gar das komplette Phagenteilchen braucht man offensichtlich gar nicht weiter um die Konstruktion autokatalytisch reproduzierbarer Feinstrukturmodelle bemüht zu sein.

Obwohl die Bakterienzelle vom infizierenden Phagenteilchen *nur* dessen Nucleinsäure aufnimmt, macht sie daraufhin nichtsdestoweniger *komplette* Phagenteilchen, also nucleinsäuregefüllte Eiweißbeutelchen, und zwar keineswegs irgendwelche beliebigen, sondern genau solche vom Typ des infizierenden Teilchens. Deshalb muß zweifellos jeder Phagentyp seine eigene Nucleinsäure von spezifischer Feinstruktur besitzen, und die Besonderheit dieser Struktur muß darin bestehen, daß die aufnehmende Zelle daraus wie aus einem schriftlichen Befehl genauestens ablesen kann, welche Art von Protein sie zu machen hat, um die neuen Phagenteilchen damit auszurüsten. Über eine andere Quelle für diese unentbehrliche „Information" als die aufgenommene Nucleinsäure verfügt sie ja gar nicht! Wie schon die Adsorptionsspezifität beweist (S. 86), ist natürlich auch die Feinstruktur des Proteins bei jedem Phagentyp anders und für ihn charakteristisch, doch kann sie der Zelle keinesfalls zum Muster für herzustellende Kopien dienen. Diese Überlegungen bedeuten, wenn man sie verallgemeinert, eine außerordentlich wichtige Modifikation und Präzisierung unserer Vorstellungen vom Mechanismus, mit Hilfe dessen exakte Kopien von Virusteilchen oder ähnlich komplizierten

Strukturen, über die auch die normale Zelle verfügt, hergestellt werden. Eine Abhängigkeit zwischen Protein- und Nucleinsäuresynthese besteht, aber sie ist einseitig. Die Kontinuität liegt ganz bei der Nucleinsäure. Sie allein „bewahrt auf und gibt weiter". Das jeweils zugehörige Protein scheint sich gleichsam auf einem Nebengleis zu befinden. Man hat sich dabei noch besonders vor Augen zu halten, daß Nucleinsäure und Protein chemisch so verschieden voneinander sind wie nur möglich (S. 55). Trotzdem müssen zwischen beiden Körperklassen strukturell-funktionelle Entsprechungen bestehen, die es aufzudecken gilt, wenn man tiefer in die Geheimnisse der identischen Reproduktion und die zentrale Vermittlerrolle der Nucleinsäure dabei eindringen will.

Gibt es vielleicht schon irgendwelche Anhaltspunkte dafür, in welcher Richtung man seine Gedanken angesichts der veränderten Situation zu lenken hat? Muß man nunmehr die liebgewordene Vorstellung eines auf direktestem Wege zum Ziel führenden, autokatalytischen Matrizenmechanismus besser überhaupt aufgeben, obwohl er doch auch als Kurzschlußglied in den biochemisch-dynamischen Rundlauf des normalen Zellchemismus so gut passen würde? Für die Proteine wohl. Es ist sehr unwahrscheinlich geworden, daß irgendein Proteinmolekül imstande ist, Aminosäuren auf seiner Oberfläche so zu arrangieren, daß sich zwischen ihnen die gleiche Anordnung und Verknüpfung ergibt wie sie bei ihm selbst schon besteht. Anders könnten die Dinge bei den Nucleinsäuren liegen. Während sich über die Feinstruktur von RNS (Ribonucleinsäure, S. 56) allerdings noch nichts Endgültiges sagen läßt, hat man seit kurzem neue Einblicke in den Aufbau von DNS (Desoxyribonucleinsäure) gewonnen, die es so erscheinen lassen, als erfüllte deren Struktur immerhin einige ganz unentbehrliche Voraussetzungen für eine Verdopplung unter eigener Regie. Man ist darüber deshalb besonders zufrieden, weil gerade dieser Nucleinsäuretyp in den befehlsgewaltigen und daher so hochinteressanten Genen (S. 59) vertreten ist und auch Phagen, mit deren Hilfe die umwälzenden, neuen Entdeckungen überhaupt erst teils gemacht, teils angeregt wurden, nur DNS enthalten. Zwei methodisch voneinander unabhängige Forschungsrichtungen — die chemisch-physikalische Strukturanalyse und die Ermittlung spezifischer Funktionen — sind sich also bei dieser wichtigen

chemischen Körperklasse gerade zum richtigen Zeitpunkt begegnet, wie man hofft.

Der Chemiker vermochte mit seinen Methoden allein von der DNS-Struktur nur das herauszubringen, was im III. Kapitel bereits darüber gesagt wurde. Wir sollten es vielleicht noch einmal kurz wiederholen. Ein DNS-Molekül ist dünn und langgestreckt wie ein Faden und besteht aus einer großen Zahl von Bausteinen, deren vier verschiedene Grundtypen in wechselnder Reihenfolge, wie die Glieder einer Kette, zu tausenden aneinanderhängen. Die Bausteine heißen Nucleotide, und die vier Typen unterscheiden sich voneinander nur in bezug auf einen „basischen" Bestandteil, der in jedem der vier Nucleotide etwas anders zusammengesetzt ist. Es gelang zwar bis jetzt noch nicht, die exakte Reihenfolge aller Nucleotidglieder in irgendeinem gegebenen DNS-Faden zu bestimmen, doch ist klar, daß zwei DNS-Fäden gleicher Länge keineswegs prinzipiell identisch sein müssen, denn sie könnten immerhin eine verschiedene Reihenfolge der vier verfügbaren ungleichen Kettenglieder aufweisen. Bei beträchtlicher Fadenlänge, wie sie die DNS auszeichnet, ist es deshalb möglich, eine außerordentlich große Zahl von gleichlangen Fäden zu konstruieren, unter denen keiner mit einem anderen vollständig übereinstimmt.

Unterschiede in der Reihenfolge allein beeinflussen leider das gröbere chemische oder physikalische Verhalten von DNS-Fäden praktisch kaum. Das ist leicht einzusehen. Deshalb weiß man niemals sicher, ob ein gewonnenes DNS-Präparat wirklich einheitlich ist oder aus einem Haufen von Fäden besteht, die zwar gleich lang sind — *das* läßt sich feststellen! — aber keine übereinstimmende Nucleotidanordnung besitzen. Wir haben ja gehört, daß nur solche Moleküle präparativ auseinandersortiert werden können, die sich in wenigstens einem der beiden genannten Punkte, also z. B. im Gewicht, genügend voneinander unterscheiden (S. 44). Selbstverständlich ist die Ermittlung der Nucleotidreihenfolge in einem vorliegenden DNS-Präparat vollkommen illusorisch, wenn man nicht absolut sicher sein kann, daß alle darin enthaltenen Fäden in *jeder* Beziehung vollkommen identisch sind. In dieser Richtung ist der Weg zu einer absoluten Strukturermittlung von DNS-Molekülen beliebiger Provenienz also vorläufig noch verbaut. Warum das sehr ärgerlich ist, wird sich alsbald herausstellen.

In einer anderen Richtung ist man jedoch weitergekommen, und zwar in der Beantwortung der Frage, ob die DNS-Fäden in Zellkernen oder Viren tatsächlich einzeln auftreten oder vielleicht irgendwie gebündelt, was ja nicht ausgeschlossen ist, aber mit rein chemischen Methoden auch nicht zu entdecken wäre. Physikalische Messungen an DNS-Präparaten ergaben, daß eine besondere Art der Bündelung wirklich die absolute Regel sein dürfte, und zwar scheinen immer *je zwei* DNS-Fäden ein Bündel zu bilden. Es hat die Form einer wohlgestalteten Doppelspirale, ist also alles andere als regellos zusammengewurstelt. Die Doppelspirale entsteht dadurch, daß zwei DNS-Fäden in Parallelführung spiralförmig um einen (imaginären) Zylinder herumgewunden sind. Man kann sich das leicht anschaulich machen, indem man zwei Drähte immer schön parallel um einen dicken Holzstab herumwickelt und den Stab dann herauszieht. Was übrigbleibt, ist ein Modell der DNS-Doppelspirale!

Wenn man sich das Modell anfertigt, kann man mit einiger Überraschung feststellen, daß die beiden Einzelfäden der Doppelspirale nicht ohne weiteres auseinanderzubringen sind. Sie hängen pro Windung je einmal ineinander fest. Das genügt aber noch nicht, um sie so eng zusammenzuhalten, wie es den Messungen nach tatsächlich der Fall sein muß. Die beiden Fäden werden offenbar durch zusätzliche Kräfte in stets gleichbleibendem Abstand voneinander fixiert, und die Frage ist, wo diese Kräfte herkommen. Man hat triftige Gründe anzunehmen, daß sie sich zwischen den schon mehrfach erwähnten basischen Bestandteilen der einzelnen Nucleotidglieder in den beiden DNS-Fäden hinüber und herüber entfalten, und zwar als Anziehungskräfte. Die Basen der beiden Fäden sind also wie Magnete aufeinander zugerichtet und bilden so gewissermaßen starre Leitersprossen zwischen diesen. Die ganze Struktur würde demnach, wenn man sie noch direkt sehen könnte, den Anblick einer gewaltig langen, spiralförmig gewundenen Strickleiter, einer Art Wendeltreppe, bieten (Abb. 24). Diese Details kann man jedoch nicht mehr sehen, sondern nur mit einiger Sicherheit indirekt erschließen. Wohl aber kann man sich einen optischen Gesamteindruck von der Wendeltreppe verschaffen. Der feine DNS-Faden, der in Abb. 23 den Knäuel bildet, ist tatsächlich kein einzelner DNS-Faden, sondern eine

Doppelspirale, wahrscheinlich von der eben geschilderten Struktur! Ihre Dicke liegt gerade noch oberhalb der Auflösungsgrenze des Elektronenmikroskops.

Jetzt aber kommt der Clou, der die Wendeltreppe für Überlegungen zum Reduplikationsmechanismus erst wirklich interessant macht. Jede ihrer Stufen oder Sprossen besteht ja, wie die eben gegebene Beschreibung besagt, aus zwei Stücken, nämlich einer Nucleotidbase, die „von links" kommt, d. h. vom einen DNS-Faden her, und einer, die „von rechts" kommt, also im anderen, gegenüberliegenden und parallel laufenden Faden verankert ist. An der Berührungsstelle ziehen sich die zwei Basen an und bilden so die ziemlich starre Sprosse. Die vier zur Verfügung stehenden Basentypen sind aber nicht alle gleich lang. Zwei davon sind kürzer und zwei länger. Wenn also die Wendeltreppe schön gleichmäßig sein soll (was sie ist!), darf eine Sprosse nicht aus zwei langen oder zwei kurzen Teilstücken bzw. Basen bestehen, sondern immer nur aus einem langen und einem kurzen. Dann halten die Fäden stets gleichen Abstand voneinander, wie es tatsächlich beobachtet wird. Die beiden kurzen Basen sind durch die schon früher (S. 57) eingeführten Buchstaben T und C gekennzeichnet, und die langen durch A und G. Eine Sprosse könnte somit offensichtlich auf vier Arten zusammengesetzt werden: aus A + T oder aus A + C oder aus G + T oder schließlich aus G + C. Untersucht man jedoch die Anziehungskräfte genauer, dann findet man, daß sie zwischen A und C sowie G und T aus chemisch-physikalischen Gründen ganz

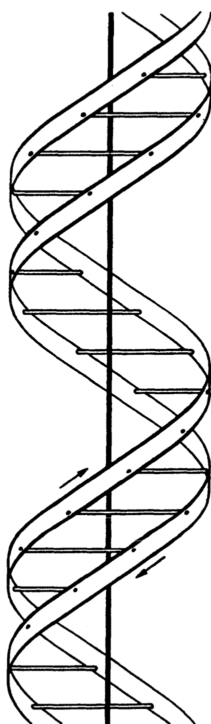
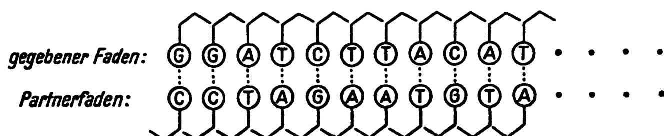


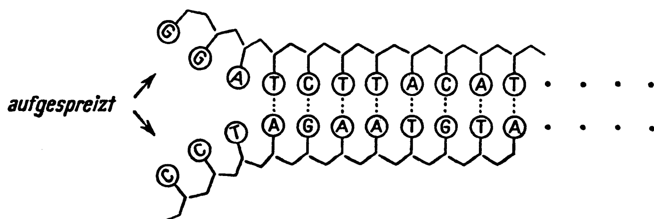
Abb. 24. Schematische Skizze zur Veranschaulichung des Doppelspiralmodells eines Desoxyribonucleinsäure-Moleküls. Die Skizze zeigt nur ein kurzes Stück des Doppelfadens, der bei dieser Vergrößerung mehr als 200 Meter lang wäre. Die beiden Bänder deuten die beiden Nucleotidketten an, die Sprossen entsprechen den aufeinander zu gerichteten Nucleotidbasen. Die Längsachse der Doppelspirale ist durch die hindurchlaufende Gerade angezeigt

ungenügend sein würden. Deshalb bleiben nur zwei Kombinationsmöglichkeiten übrig, nämlich A + T und G + C. Sprossen in der DNS-Leiter können demnach, wenn die Auswahlregel gilt, nur aus dem einen oder aus dem anderen dieser beiden Basenpaare zusammengesetzt sein.

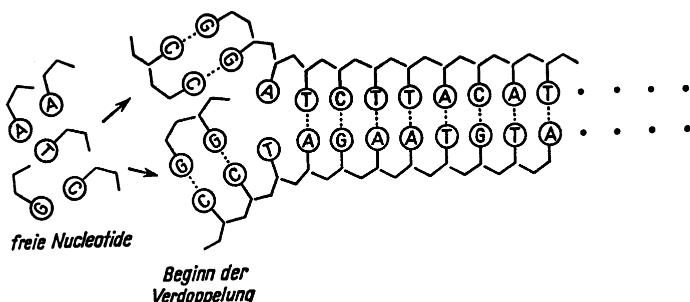
Daraus ergibt sich eine sehr eigenartige und wichtige Konsequenz. Angenommen, die Reihenfolge der durch ihre Basen charakterisierten Nucleotide wäre in einem DNS-Einzelfaden gegeben. Dann steht sofort fest, wie der Faden aussehen muß, der *als einziger* mit ihm anstandslos die Doppelspirale bilden könnte. Schreiben wir es — ohne die Spiralisierung zu berücksichtigen — hin:



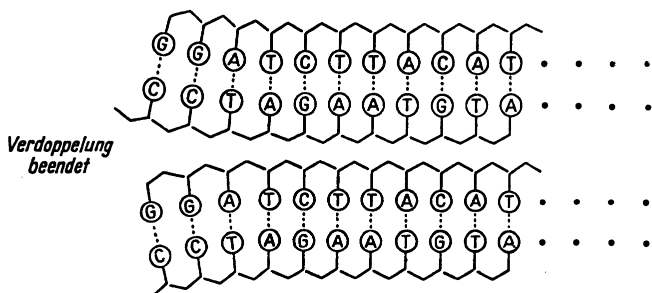
Merkt der Leser bereits, welche Möglichkeiten sich hieraus für die Vervielfältigung einer solchen Struktur unter ihrer eigenen Regie ergeben? Es ist nicht schwer zu erraten! Was zu geschehen hat, steht fest: Freie Nucleotidbausteine müssen unter Leitung eines bereits vorhandenen Doppelfadens so aneinandergefügt werden, daß sich zwischen ihnen die gleiche Reihenfolge und Anordnung ergibt, wie in diesem und somit ein zweiter, dem ersten gleicher Doppelfaden entsteht. Um zu verstehen, wie das geschehen kann, braucht man sich nur vorzustellen, die identisch zu reproduzierende Doppelspirale würde am einen Ende zufällig etwas aufgezwirbelt, so daß die Basen der allerersten Leitersprossen auseinandergerissen werden. Wir können das, wiederum ohne Berücksichtigung der Spiralisierung, etwa so andeuten:



Die beiden voneinander getrennten Fadenstücke hätten dann die Möglichkeit, statt sich wieder zu vereinigen, aus einer angebotenen Mischung der vier Bausteintypen vermöge der spezifischen Anziehungskräfte zwischen A und T bzw. C und G automatisch die zu ihnen passenden Nucleotide herauszusuchen und sie festzuhalten:



Damit ist aber, wie man sieht, der Anfang für die Entstehung von zwei Doppelfäden aus einem gemacht, dem sie schließlich vollkommen gleichen werden! Wenn Schritt für Schritt weitere Leitersprossen im Original-Doppelfaden reißen — als würde ein Reißverschluß geöffnet —, werden laufend neue Basenenden freigelegt, die sich alle ebenfalls aus dem Haufen frei herumschwimmender Nucleotide mit dem einzig passenden Partner versorgen. Hat der Prozeß das andere Fadenende erreicht, dann sind als dessen Ergebnis zwei identische Doppelfäden bzw. -spiralen da:



In jeder von ihnen besteht der eine Faden restlos aus neu zusammengefügten Nucleotiden, der andere bildete jeweils ursprünglich die eine Hälfte der ersten Musterspirale.

Da das Ganze sich *im Inneren einer Zelle* abspielen soll, stellt der Nachschub an freien Nucleotiden kein Problem dar. Die chemischen Fließbänder der Zelle können ausreichend dafür sorgen, so daß sich der gleiche Reproduktionsvorgang mit den beiden neu entstandenen Doppelfäden zu wiederholen vermag, worauf vier daraus würden, aus diesen acht usw. usw. Damit hätten wir also einen typischen, autokatalytischen Matrizenmechanismus!

Ich kann derzeit nur hoffen, daß das chemische Puzzlespiel, dem wir für eine Weile oblagen, meinen Lesern schon um seiner selbst willen einiges Vergnügen bereitet. Ob die Natur nämlich Gebrauch von dieser eleganten Lösung des Reproduktionsproblems bei DNS-Fäden macht, steht noch keineswegs fest. Man könnte mir also im Hinblick auf dieses reichlich verspätete Bekenntnis vorwerfen, heimlich vom Pfade eines schlichten Tatsachenberichtes abgewichen zu sein und mich in die Dschungel unverantwortlicher Spekulationen begeben zu haben, nicht ohne den Leser ungebührlich mit dem dafür nötigen Reisegepäck zu belasten. Demgegenüber muß darauf hingewiesen werden, daß die Virusforschung alles andere als abgeschlossen ist. Wenn also überhaupt von diesem Thema gehandelt werden soll, ist es unvermeidlich, daß dabei von der Forschung, ihren Methoden und vor allem auch ihrer Denkweise ebensoviel die Rede ist wie vom Virus selbst. Zum erfolgreichen Forschen aber gehört unabdingbar die Fähigkeit, auf einigen stützenden Tatsachen gleichsam freitragende, mehr oder weniger kühne Gedankenkonstruktionen zu errichten und zu sehen, ob sie sich bewähren, indem sie die Entdeckung neuer Tatsachengruppen vermitteln oder gar einen logischen Anschluß gesicherten Wissens an das entdeckte Neuland ermöglichen und dadurch selbst als Tatsachen und nicht mehr als bloße Konstruktion betrachtet werden müssen. Wenn eine Gedankenkonstruktion so konkret formuliert ist wie die Überlegungen zum Reproduktionsmechanismus der DNS, dann ist sie für die Forschung nützlicher als ein neuer Apparat fürs Laboratorium. Sie hat auf Grund der ihr innewohnenden Klarheit natürlich ganz bestimmte Konsequenzen, die sich durch ebenso bestimmte Experimente nachprüfen lassen, auf die man sonst nie verfallen wäre. Solche Experimente müssen auf jeden Fall zu interessanten Ergebnissen führen, gleichgültig, ob sie Vermutungen bestätigen

oder widerlegen. Der Leser muß also, um verstehen zu können, mit welchen Nahzielen heute in vielen Viruslaboratorien gearbeitet wird, mit den gedanklichen Leitlinien vertraut sein, denen weitere zu besprechende Experimente untergeordnet werden. Sonst hingen diese für ihn in der Luft, und wir müßten unseren Bericht vorzeitig abbrechen.

Ein kurzer Rückblick läßt uns noch einmal feststellen, daß die chemische Substanz DNS bei manchen Viren — und deshalb vielleicht überhaupt, d. h. auch bei allen echten Organismen — *allein* für die Aufrechterhaltung der Identität zwischen Eltern und Nachkommen sorgt. Erste Voraussetzung dafür muß sein, daß DNS-Moleküle in ihrer individuellen Struktur beliebig oft und auf möglichst einfache Weise in allen Einzelheiten kopiert werden können. Ein entsprechender, recht plausibler Mechanismus, der dies leistet, kann angegeben werden. Er ergibt sich scheinbar zwanglos aus der anzunehmenden Struktur der DNS selbst. Daß er bei näherem Zusehen einen schon nicht mehr ganz so zwanglosen Eindruck erweckt, braucht uns nicht zu stören, denn wir wollen uns nicht zu sehr in Einzelheiten verlieren. Es sei nur angedeutet, daß die Schwierigkeiten mit der Spiralisierung zusammenhängen, die eine glatte Trennung der Partnerfäden nicht ohne weiteres erlaubt (S. 101).

Geheimschrift. Auf welche Weise soll nun aber die DNS, mit deren eigener, sorgfältiger Kopierung allein es doch keineswegs schon getan ist, auch den Aufbau von besonderen Proteinen vermitteln und erzwingen, etwa von Eiweißbeutelchen für Phagenteilchen, denen außer einer bestimmten *Feinstruktur* sogar noch eine charakteristische *Gesamtform* mitgegeben wird? Die endgültige Zerlegung des Phagenteilchens bei der Infektion führte uns bereits zu dem Schluß, daß in der Struktur der allein weitergegebenen DNS eines Phagenteilchens *auch noch* definitiv niedergelegt sein muß, auf welche Weise die Bakterienzelle, der sie einverleibt wird, *komplette* neue Phagenteilchen zu machen hat und wie sie auszusehen haben. Wo bietet also das Strukturprinzip der DNS Möglichkeiten für die „schriftliche" Fixierung von solchen Befehlen?

Eine einleuchtende Antwort können wir ohne Schwierigkeit aus den Fadenbildern, die wir von der DNS entwarfen (S. 57), im

wahren Wortsinne ablesen. Offenbar kann man doch mit Hilfe der vier Nucleotidtypen beliebige „Codeworte“ bilden, denn nur aus dem Strukturprinzip der DNS heraus ist deren Reihenfolge, wie gesagt, an kein Gesetz gebunden, wenn wir *nur den einen* der beiden Einzelfäden einer DNS-Doppelspirale betrachten. (Daß die Reihenfolge im Partnerfaden feststeht, sowie sie in einem der beiden Fäden erst einmal gegeben ist, hat nur für den Verdoppelungsmechanismus Bedeutung, nicht aber für die folgenden Betrachtungen.) Wenn wir in einem Fadenstück also „lesen“ könnten: „ATAGAGCGTACCTACTTCCG“, dann bedeutet das für den Zellmechanismus vielleicht: „Füge die und die Aminosäuren (Eiweißbausteine, S. 54) so und so zusammen, auf daß ein Stück Phagenhaut entstehe!“. Die Sequenz „CACTAAATCGGTCTGT könnte eine ganz andere Aminosäurekombination erfordern, wie sie z. B. für den Aufbau eines bestimmten Enzymmoleküls benötigt wird — usw. usw. Den Möglichkeiten, durch solche Sequenzen Befehle auszudrücken, sind in DNS-Molekülen, wenn unsere Vermutung stimmt, praktisch keine Grenzen gesetzt, und es scheint fast, als wäre die Natur bei der Festlegung dieses aus vier Elementarzeichen bestehenden Codesystems geradezu verschwenderisch gewesen. Eigentlich würden zwei Zeichen genügen, wie das Morsealphabet zeigt, das durch Punkt und Strich vom Börsenbericht bis zur Rilke-Elegie alles auszudrücken gestattet, was man sich nur denken kann.

Während das Morsealphabet 26 gewöhnliche Buchstaben durch Kombination von *zwei* Zeichen symbolisiert, werden durch das Nucleotidalphabet, so könnte man annehmen, rund 30 „Buchstaben“, nämlich 30 verschiedene Aminosäuren, mit Hilfe von Kombinationen aus *vier* Zeichen symbolisiert. Aus solchen feststehenden Zeichenkombinationen ergeben sich in beiden Fällen durch bestimmte Anordnung weiterhin Symbole höherer Ordnung: Wörter und Sätze der menschlichen Sprache beim Morsealphabet, Symbolisierungen bestimmter Aminosäuresequenzen oder ganzer Proteinmoleküle beim Nucleotidalphabet.

Wenn wir den Vergleich zu Ende führen, müssen wir die von einem Phagenteilchen in die Bakterienzelle übertretende DNS-Doppelspirale in Parallele setzen zu dem Papierstreifen, der, mit Punkten und Strichen bedeckt, aus tickenden Morsegeräten

hervorquillt, wie man sie noch heute im Dienstraum jedes Stationsvorstehers entdecken kann. In beiden Fällen werden auf einem langgestreckten Stück Materie sinnvolle, anscheinend nach dem gleichen Grundprinzip verschlüsselte Mitteilungen an einen verständnisvollen Empfänger übermittelt.

Den DNS-Fäden gegenüber befindet sich wohl die Zelle, keineswegs aber schon der Naturwissenschaftler in der Rolle eines verständnisvollen Empfängers. Vielmehr geht es ihm wie jemandem, der dem Stationsvorsteher gern hinter die Schliche kommen möchte, aber das Morsealphabet nicht gelernt hat. Natürlich wäre es möglich, z. B. durch ständige Vergleiche der Zeichenfolgen auf dem Morsestreifen mit den dadurch ausgelösten Handlungen des Stationsvorstehers nach und nach die Bedeutung der Zeichen zu erkennen und mit beträchtlicher Mühe schließlich auch das Morsealphabet selbst daraus zu rekonstruieren. Mit modernen Dechiffrierungsmethoden käme man wahrscheinlich direkter zum Ziel.

Zur Entzifferung des Nucleotidalphabets kann man indessen vorläufig weder die eine noch die andere Methode in irgendeiner Form heranziehen, weil man noch um eine Möglichkeit verlegen ist, die Nucleotidreihenfolge in einem gegebenen DNS-Fadentyp exakt zu bestimmen. Davon war schon einmal die Rede, und der Leser wird jetzt verstehen, warum dieser Umstand als „sehr ärgerlich" bezeichnet wurde. Solange man nicht einmal die Zeichen*folge* einer Schrift erkennen kann, ist es natürlich unmöglich, Zeichen*kombinationen* und ihre speziellen Beziehungen zu dadurch ausgelösten Effekten aufzudecken. Es ist, als ob uns der Stationsvorsteher böswillig daran hinderte, den Morsestreifen und seine Strichpunkte näher in Augenschein zu nehmen. Wir merken zwar, daß sinnvolle Mitteilungen darauf verzeichnet sein müssen, denn der Beamte vollführt bestimmte geordnete Handlungen, nachdem er den Streifen studiert hat. Das reicht uns aber nur zu der allgemeinen Feststellung: die Zeichenfolge auf dem Streifen (bzw. die Nucleotidfolge im DNS-Faden) kann nicht willkürlich sein, sondern stellt eine Schrift dar.

Die Reihenfolgebestimmung von DNS-Nucleotiden ist ein rein chemisches Problem, dessen Lösung hoffentlich nicht lange auf sich warten lassen wird. Über die dann erst zu leistende Arbeit

der Entzifferung, d. h. einer Übertragung der vier Zeichen verwendenden Nucleotid- in die ca. 30 Zeichen verwendende Proteinschrift, würde der Weg endlich dahin führen, „Mitteilungen“ bzw. „Befehle“ von beliebigen DNS-Fäden ablesen zu können. Der Schlußakkord dieser Zukunftsmusik wäre die für die Wissenschaft äußerst profitable Lektüre ganzer DNS-Archive, wie sie in Gestalt der Gene (S. 58) in den Zellkernen bzw. Chromosomen von Organismen aller Art zu finden sind. Es besteht jetzt weniger Grund denn je, diese Gene für etwas anderes als DNS-Moleküle oder Teilstücke von solchen zu halten, und wir sehen uns auch schon in die Lage versetzt, ihrem Schalten und Walten rationale Prinzipien zu unterlegen. Wir können verstehen, wie sie die chemischen Möglichkeiten einer Zelle festlegen, indem sie nur ganz bestimmte Proteinmoleküle entstehen lassen, die z. B. als Enzyme Fließbänder für ebenso bestimmte chemische Aufbauleistungen bedienen, und wir können uns vorstellen, wie es möglich ist, daß jede Tochterzelle eine exakte Kopie jedes Gens mitbekommt und damit zu genau den gleichen Leistungen befähigt bleibt wie die Mutterzelle.

Mutation. Wir können sogar noch mehr: wir können jetzt auch begreifen, was hinter dem Ereignis einer „Mutation“ stecken dürfte, dieser erblichen Umstellung eines gegebenen Fließbandsystems (S. 88). Überall passieren Fehler, und selbst die Natur ist vor Fehlleistungen nicht sicher. Wenn sich aber einmal ein Fehler bei der Kopierung eines Gens einschleicht, d. h. wenn zufällig die hergebrachte Reihenfolge der Nucleotide in einem frisch verdoppelten DNS-Faden des Zellarchivs nicht exakt eingehalten wurde, dann hat das u. U. einschneidende Konsequenzen. Die Tochterzelle, der diese inkorrekte Kopie mitgegeben wird, übernimmt damit ein spezielles Herstellungsrezept mit vollkommen verändertem Sinn oder eines, das überhaupt sinnlos geworden ist. Das Originalrezept, nach dem ihre Vorfahren alle ein gewisses Protein, z. B. ein Enzym, gemacht haben, ist dahin, und das neue Rezept verführt sie zwangsläufig dazu, entweder ein völlig anderes, höchstwahrscheinlich unnützes zu machen — oder überhaupt keins anstelle des ursprünglichen, falls das irrtümlich veränderte Codewort für sie gänzlich unleserlich geworden ist. In beiden Fällen hat das zur Folge, daß ein ganz bestimmter Facharbeiter an

einem ganz bestimmten Fließband ausfällt: das von den Vorfahren bisher an diesem besonderen Platz beschäftigte und hier unersetzliche Enzym mit seiner besonderen Struktur. Damit ist die Arbeit dieses einen Fließbandes gestört, meist sogar ganz unterbrochen, und sein normales chemisches Endprodukt wird infolgedessen aus dem Fabrikationsprogramm der Zelle gestrichen.

Durch diesen Mutationsmechanismus können, je nachdem, welches Fließband betroffen wird, die verschiedensten Ausfallserscheinungen in lebenden Organismen hervorgerufen werden. Bei der Besprechung der Rezeptorsubstanzen (S. 87) wurde *ein* konkretes Beispiel unter außerordentlich vielen näher beleuchtet, und der Ausfall erwies sich sogar als *nützlich* für die Zelle! Nicht selten ist jedoch der Fall, daß das durch Mutation außer Betrieb gesetzte Fließband bzw. seine ungestörte Tätigkeit für die Zelle lebenswichtig ist. Die Zelle kann dann natürlich nicht mehr weiterleben, sondern ist dem Tode verfallen (man spricht deshalb von Letalmutation), wenn der Biochemiker ihr nicht hilft! Unter gewissen Umständen kann er das, z. B. wenn sich herausfinden läßt, welcher lebenswichtige Stoff es ist, den die Zelle wegen der mutativen Blockierung eines ihrer Fließbänder nicht mehr machen kann. Bietet man ihr den betreffenden Stoff an und vermag sie ihn aufzunehmen, so ist sie gerettet, lebt weiter und erzeugt Nachkommen.

Selbstverständlich können auch alle ihre Nachkommen nur durch Zufuhr dieses Stoffes am Leben erhalten werden, denn die fehlerhafte Genkopie der Mutterzelle wird ja nun in dieser Form immer wieder kopiert. Es besteht kein Grund dafür, daß die ursprüngliche, für den bestimmten Zweck einzig brauchbare Nucleotidreihenfolge im betroffenen Gen wieder hergestellt wird. Selbst wenn bei einer Reproduktion der fehlerhaften Kopie in irgendeiner späteren Generation noch einmal ein Fehler passieren sollte, die Reihenfolge also durch eine weitere Mutation erneut geändert würde, ist leicht einzusehen, wie unwahrscheinlich es angesichts der zahllosen kombinatorischen Möglichkeiten in den langen DNS-Fäden wäre, daß dabei ausgerechnet die Originalsequenz wieder zustande käme. Unmöglich ist es freilich nicht. Aber alle diese Vorgänge verlaufen ja blind und keineswegs in höherem Sinne zielgerichtet, was man sich immer wieder

vor Augen halten muß. Es gibt keinen Faktor, keine Kraft, die sich hier einschalten und das Unwahrscheinliche auch nur ein wenig wahrscheinlicher machen würde. Der Vorgang der *korrekten* Reproduktion eines Gens ist blinden, chemischen Gesetzmäßigkeiten unterworfen, der Vorgang einer *inkorrekten* Reproduktion, also einer Mutation, dem blinden Zufall. Das sind die beiden einzigen hier maßgeblichen Faktoren, soweit man weiß.

Wie gering immerhin die Chancen eines solchen Zufalls sind, sich gegenüber den chemischen Kräften durchzusetzen, die den *Normalfall* regeln, erkennt man daraus, daß für die meisten Gene nur *ein* Kopierungsvorgang unter *100 Millionen* schiefgeht. Dieser Punkt wurde in etwas anderem Zusammenhang schon einmal berührt (S. 87). Man nennt dieses Zahlenverhältnis, das sich für jedes identifizierbare Gen gewöhnlich recht genau experimentell bestimmen läßt, die „Mutationsrate". Sie ist also in der Regel sehr klein. Man kann sie jedoch willkürlich erhöhen, und zwar durch Bestrahlung mit allerhand „schädlichen" Strahlen, wie sie in besonders gefährlicher Intensität bei der Explosion von Atombomben auftreten. Auch gewisse Chemikalien erhöhen die spontane Mutationsrate. Die Erhöhung bedeutet aber immer nur, daß störenden Zufällen eine größere Chance eingeräumt wird, sich zu ereignen. *Was* sich dann wirklich ereignet, bleibt Zufall. Es gibt keine Möglichkeit, quasi den Eintritt eines bestimmten Zufalls zum Gesetz zu erheben, d. h. eine bestimmte Genmutation in einem wie auch immer behandelten Organismus mit Sicherheit hervorzurufen.

Auch diese Tatsache scheint die Richtigkeit unserer Überlegungen zum DNS-Codesystem zu bestätigen. Eine bestimmte Nucleotidreihenfolge verleiht einem DNS-Faden, wie schon früher angedeutet (S. 100), keine Eigenschaften, die ihn auf so primitive und summarische Einflüsse wie Strahlen oder simple Chemikalien anders reagieren lassen würden als einen anderen Faden mit anderer Reihenfolge. Die Reihenfolge drückt sich demnach grob-chemisch und grob-physikalisch nicht aus und kann deshalb mit Agenzien des genannten Charakters, für die alle solche Fäden nur einfach „Nucleinsäure" sind, zwar getroffen und verändert, aber nicht *gezielt* getroffen und verändert werden. Die Natur hat sich also durch Anwendung dieses Codesystems

ganz gut geschützt vor „schöpferischen" Einfällen des Menschen. Wenn jedes Codewort durch eine eigene Substanz mit ganz besonderen chemischen Eigenschaften ausgedrückt wäre, würde man keine Schwierigkeiten haben, mit passenden chemischen Mitteln jedes einzelne Codewort herauszugreifen und willkürlich zu verändern, um auf diese Weise ebensowohl die tollsten Mißgeburten, wie neue Tier- und Pflanzengattungen oder vielleicht gar Übermenschen mit jeweils vorhersagbaren Eigenschaften aufzubauen. Vielleicht sollte man sich freuen, daß man das vermutlich nie können wird. Die Biochemiker brauchten nicht unbedingt den Ehrgeiz zu haben, es den Atomphysikern in der Erschließung neuer Quellen menschlicher Macht gleichzutun.

Übertragen wir die Betrachtungen zum Mutationsvorgang auf Viren, so ist klar, daß auch ihnen die Möglichkeit gegeben sein muß zu mutieren. Warum sollten bei der Reduplikation von Virus-Nucleinsäurefäden nicht ebenfalls Fehler passieren und veränderte Nucleotidreihenfolgen zustandekommen können, die bei künftigen Reduplikationen erhalten bleiben? Tatsächlich geschehen solche Fehler, ganz wie bei der Genreproduktion, und wir können zumindest *einen* Effekt, den das bei den Virusteilchen zur Folge haben sollte, ohne Schwierigkeit erraten. Wenn die Feinstruktur der Nucleinsäure geändert ist, müßte sich nach unseren Überlegungen automatisch auch die Feinstruktur des zugehörigen Proteins ändern. Das „zugehörige Protein" ist aber bei den Virusteilchen wie es scheint, gar nicht zu übersehen: Haben wir es nicht in Gestalt ihrer Eiweißhülle vor uns? So kann man denn wirklich vielfach zeigen, daß die spontan (und natürlich selten!) auftretenden Virusmutanten nicht mehr das gleiche Protein besitzen wie die Elternteilchen, aus denen sie hervorgingen.

Eine Veränderung der Proteinstruktur hat oft, auch wenn sie sehr subtil ist, höchst auffällige Konsequenzen, z. B. für ein Phagenteilchen. Wir haben gehört, daß die Struktur seiner äußeren Hülle, speziell der Spitze des „Fortsatzes", das Haften des Phagenteilchens an der dazu passenden, bakteriellen Rezeptorsubstanz vermittelt. Eine Änderung der Hüllenstruktur infolge Mutation kann deshalb dazu führen, daß ein davon betroffenes Phagenteilchen entweder den Zugang zu einem bestimmten

Wirtszelltyp *verliert* oder Zugang zu einem ganz neuen Zelltyp *gewinnt*, der für seine Vorfahren tabu war.

Es ist besonders leicht, Phagenmutanten der letzteren Art aufzufinden, zu isolieren und weiterzuzüchten. Man braucht nur möglichst viele Teilchen eines Phagenstammes, den man auf das Vorhandensein solcher Mutanten prüfen will, auf einen Bakterienrasen zu bringen, dessen Zellen von den normalen, also nicht mutierten Teilchen des Phagenstammes nicht infiziert werden können. Sie werden deshalb auch keine Löcher machen, wohl aber „Geschwister" von ihnen, die durch Mutation die Fähigkeit erlangt haben, den rasenbildenden Bakterientyp zu infizieren. Jedes unter diesen Bedingungen gefundene Loch stellt also eine Kolonie von Phagenteilchen mit *verändertem*, nämlich *erweitertem* Wirtsbereich dar, die ausging von einem entsprechend mutierten Teilchen, das sich in der Phagensuspension befand, sich auf dem Zellrasen niederließ und hier an Ort und Stelle zahllose Nachkommen seines eigenen Typs erzeugte. Man braucht die Phagenkolonie nur abzuimpfen, d. h. die Teilchen, die sie bilden, gesondert weiterzuzüchten, dann hat man sie für künftige Untersuchungen und Vergleiche mit dem Phagentyp, aus dem ihr Urahn durch Mutation hervorging, in beliebiger Menge zur Verfügung.

Auch bei den Viren gibt es übrigens den Extremfall der „Letalmutation" (S. 110). Ein Virusteilchen z. B., in dessen Nucleinsäure die Nucleotidreihenfolge so gestört ist, daß keine aufnehmende Zelle mehr daraus schlau werden kann, ist offensichtlich außerstande, einer Zelle die Erzeugung von Nachkommenschaft zu „befehlen" und hat damit die einzige biologische Aktivität eingebüßt, die Virusteilchen überhaupt auszeichnet. Es ist und bleibt damit jeweils der einzige Vertreter seines dekadenten Geschlechts, denn hier kann auch der Biochemiker nichts mehr retten, weil es bei Virusteilchen keine Fließbänder mit nicht mehr produzierten Zwischenprodukten zu versorgen gibt. In die unmittelbare Beziehung zwischen Nucleinsäure und dem ersten Produkt ihres Befehls, wie sie bei Virusteilchen ganz ausschließlich gegeben scheint, hat aus mehrfach erörterten Gründen noch niemand zielend eingreifen können.

Ausgerüstet mit soviel gegenständlichen und gehaltvollen Gedanken über das, was sich wahrscheinlich in der Bakterienzelle

weiter abspielen wird, nachdem sie gerade eben die DNS-Doppelspirale eines Phagenteilchens „geschluckt“ hat, können wir uns dieser Schaubühne nunmehr wieder zuwenden und sehen, ob Stück und Rollen mit unserem Programmzettel übereinstimmen. Als unentbehrliches Opernglas bedürfen wir dabei neuer Experimente. Unser Bestreben hat sich darauf zu richten, in Erfahrung zu bringen, woraus, in welcher Reihenfolge und in welchen Mengen die infizierte Zelle jene beiden aufeinander abgestimmten Hauptkomponenten Eiweiß und Nucleinsäure macht, aus denen die Teilchen der neuen Virusgeneration zusammengesetzt werden müssen, und wann mit dem Zusammensetzen angefangen wird. Wir können hoffen, unsere Überlegungen damit weiter zu untermauern, wenn auch nicht bis in sämtliche Details, denn dazu würden die erwähnten Übersetzungskünste unentbehrlich sein, über die wir noch nicht verfügen. Es wäre aber schon interessant genug, z. B. nur eine Bestätigung dafür zu erhalten, daß sich die DNS-Spirale, die die Zelle vom infizierenden Virusteilchen übernimmt, tatsächlich „geometrisch“ vervielfältigt (1 — 2 — 4 — 8 — 16 usw.), denn damit wäre wahrscheinlich ein für allemal klar, daß solche Nucleinsäuremoleküle sich selbst genug sind, wenn es ihre Vermehrung gilt oder, wissenschaftlich ausgedrückt: daß ihre Vermehrung autokatalytisch nach einem Matrizenmechanismus vonstatten geht. Einem Mechanismus also, wie er in einer konkreten Form von uns bereits ausführlich in Erwägung gezogen wurde (S. 103).

Halten wir unter etwas geändertem Blickwinkel noch einmal fest, worauf er hinausläuft, indem wir uns auf die phageninfizierte Bakterienzelle beziehen: die eingedrungene DNS-Doppelspirale darf in der Zelle *kein anderes Schicksal erleiden als ihre sämtlichen Tochterspiralen.* Von der ersten bis zur letzten müssen sie sich alle, solange ihnen Zeit dazu bleibt, immer nur verdoppeln und nochmals verdoppeln. Ihre Zeit ist erst abgelaufen, wenn sie einzeln in geschwänzte Proteinhüllen verpackt werden, um die bald darauf platzende Wirtszelle als neugebackene Phagenteilchen zu verlassen. Wir werden später noch sehen, wie düster es in Wahrheit um das Schicksal des eingedrungenen Spiralfadens oder doch zumindest um unser Wissen darüber steht.

c) Die Wirtszelle macht neue Virusteilchen

Rohstoffe. Wenn Bakterienzellen von Phagen wirklich „gefressen“ würden, müßte praktisch die gesamte Materie, d. h. alle Atome, aus denen sich eine neue Phagengeneration zusammensetzt, ursprünglich zum Bestand ihrer Wirtszelle gehört haben. Dieser Zusammenhang bedarf eigentlich keiner weiteren Erläuterung. Wenn eine trächtige Löwin ausschließlich mit Rindfleisch ernährt wird, können ihre Jungen nur Atome enthalten, die ursprünglich zum Aufbau von Rindern gedient haben. Von den nötigen Umordnungen dieser Atome, die dazwischengeschaltet sein müssen, damit aus Rindfleisch Löwenfleisch wird, sehen wir zunächst ab.

Wir wissen aber schon, daß bei Phagen von „fressen“ im eigentlichen Sinn keine Rede sein kann. Könnte der Zusammenhang trotzdem Gültigkeit behalten?

Zweifellos! Mengenmäßig stellen die in einer infizierten Zelle neu entstandenen Virusteilchen immer nur einen Bruchteil der gesamten Zellmasse dar. Es könnte also sehr wohl sein, daß ein Teil des chemischen Mobiliars der virusinfizierten Zelle einfach „zersägt“ wird, worauf das entstandene Kleinholz (Aminosäuren, Nucleotide) dazu verwendet wird, eine gewisse Menge neuer Virusteilchen daraus zu machen.

Wir erinnern uns aber auch, daß eine infizierte Zelle kein neues Virus macht, wenn ihr nicht Nährstoffe angeboten werden. Natürlich ist Energie erforderlich, um einfache Bausteinmoleküle zu komplizierten Strukturen zusammenzufügen (S. 17), und deshalb könnte man annehmen, daß virusinfizierte Zellen die angebotenen Nährstoffe nur zur Energiegewinnung für die ihnen aufgezwungene Arbeit verwenden. Dann würde zwar aus den Nährstoffen stammende *Energie* in den neugemachten Virusteilchen darinstecken, aber keineswegs auch aus den Nährstoffen stammende *Materie*. Es könnte jedoch andererseits durchaus so sein, daß Nährstoffe von virus*infizierten* Zellen ebenso in zweifacher Weise benützt werden wie von *nicht* infizierten — d. h. sowohl zur Erzeugung von Energie als auch zum Aufbau von bestimmten Materialien (S. 22), d e zur Herstellung neuer Virusteilchen verwendbar sind. In diesem Fall würden die Virusteilchen

natürlich aus Atomen bestehen oder Atome enthalten, die ursprünglich Bestandteil jener Nährstoffe waren, die der infizierten Zelle angeboten werden mußten, damit sie sich zur Virusproduktion bequemte.

Rein theoretisch schon stehen wir also, indem wir uns alle diese Möglichkeiten klarmachen, vor einer ziemlich komplizierten Situation, was mögliche Rohstoffquellen für die Synthese neuer Virusteilchen anbelangt. Ist überhaupt ein Weg denkbar, um herauszufinden, welcher der diskutierten Fälle wirklich realisiert ist bzw. ob womöglich eine Mischung aus allen der wahren Sachlage entspricht?

Natürlich ist ein Weg denkbar, denn offensichtlich wäre nichts weiter nötig als über ein Mittel zu verfügen, Atome — als seien sie Einzelpersonen — jederzeit wiederzuerkennen, ganz gleich, in welchem Molekülverband sie sich befinden. Es ließe sich dann mit Leichtigkeit feststellen, ob Atome, die z. B. zunächst in Nährstoffmolekülen ihren Platz hatten, die infizierten Zellen zur Verfügung standen und von ihnen aufgenommen wurden, später in neugemachten Virusteilchen wieder auftauchen und in welchen Mengen, oder ob das niemals geschieht usw. Mit einer solchen Methode könnte man jede in Erwägung zu ziehende Rohstoffquelle abtasten, und zwar, wie sich alsbald herausstellen wird, mit soviel Präzision, daß ihre Anwendung noch wesentlich mehr Fragen zu beantworten erlaubt als die eben gestellten.

Tatsächlich gibt es nämlich eine Methode, Atome gewissermaßen mit einem Steckbrief zu versehen, der es ihnen verwehrt, unerkannt unterzutauchen. In Atommeilern kann man die verschiedensten Arten gekennzeichneter Atome leicht machen. Sie zeichnen sich vor normalen, nicht wiedererkennbaren Atomen meist dadurch aus, daß sie radioaktiv sind. Sonst stimmen sie in allen Eigenschaften mit ihnen überein. Ein radioaktives Phosphoratom z. B. benimmt sich vollkommen wie jedes andere Phosphoratom — außer daß es eine gewisse Neigung hat, eines Tages unter Aussendung von Strahlung eine bestimmte Umwandlung durchzumachen. Mit dieser Strahlung verrät es sich.

Wenn man also wissen will, wo der Phosphor herkommt, der in der DNS (S. 56) von frisch aus ihrer geplatzten Wirtszelle hervorkommenden Phagenteilchen enthalten ist, braucht man

nur versuchsweise die phosphorhaltigen Nährstoffe, die man einer infizierten Bakterienzelle anbietet, mit radioaktivem Phosphor zu „markieren“. Entläßt die Zelle dann Phagenteilchen, in deren DNS radioaktiver Phosphor anstelle von bzw. neben gewöhnlichem Phosphor eingebaut ist, so ist damit bewiesen, daß zumindest ein Teil dieser Phosphoratome von den Nährstoffen bezogen wurde, welche die Zelle erst *nach* ihrer Infektion assimilierte Der Rest muß aus phosphorhaltigem Material herstammen, das der Zelle schon angehörte, *ehe* sie von einem Phagenteilchen infiziert wurde. Wie groß dieser Rest ist, läßt sich aus den Versuchsbedingungen berechnen — oder auch direkt messen, indem man diesmal umgekehrt verfährt. Man füttert Bakterienzellen solange mit Nährstoffen, die radioaktiven Phosphor enthalten, bis sie damit ganz gesättigt sind. Dann infiziert man sie mit Phagen und ersetzt gleichzeitig die bis dahin gegebenen, radioaktiven Nährstoffe durch solche, die gewöhnlichen Phosphor enthalten. Aller radioaktiver Phosphor in den von diesen Zellen neugemachten Phagenteilchen kann jetzt nur aus zelleigenem Material herstammen, also letztlich aus Nährstoffen, die von den Zellen *vor* ihrer Infizierung assimiliert und zu ihrem höchstpersönlichen Aus- und Aufbau verwendet worden waren.

Das Ergebnis solcher Experimente ist: mehr als $^3/_4$ des gesamten, in einer neuproduzierten Phagengeneration enthaltenen Phosphors entstammt Nährstoffen, die die Zelle erst *nach* der Infektion aufnahm. Den Rest steuert die Zelle aus eigenen Beständen bei. Etwa das gleiche Zahlenverhältnis gilt für die Kohlenstoff- und Stickstoffatome der frischgebackenen Phagenteilchen, wie entsprechende Versuche mit wiedererkennbarem Kohlenstoff und Stickstoff zeigten.

Damit ist von neuem bestätigt, daß die virusbefallene Wirtszelle nicht nur passiv vom Virus aufgezehrt wird, auch nicht in dem Sinne, daß sich einfach eine rasche Umwandlung bereits vorhandener Zellbestandteile im Virus abspielt und nichts sonst. Ein materieller Beitrag der Zelle ist zwar gegeben, aber er ist nicht groß. Ihr wirklich entscheidender und unentbehrlicher Beitrag liegt darin, daß sie tun muß, was sie immer tat: Nährstoffe aufnehmen und mit ihren Fließbändern Energie daraus gewinnen und Baustoffe daraus herstellen, die aber jetzt nicht

mehr ihren eigenen Bedürfnissen dienen, sondern ganz und gar den neuzumachenden Virusteilchen zugutekommen.

Für diese Umschaltung der stoffwechselphysiologischen Aktivität einer phageninfizierten Bakterienzelle auf ein anderes Ziel sorgt offenbar die DNS, die aus dem infizierenden Virusteilchen in sie eindrang. Aus irgendeinem Grunde, den wir noch nicht kennen, hat dieser Typ von DNS größere Macht über die Zelle als ihr ganzes eigenes DNS-Archiv, nach dessen Produktionsrezepten sie sich einfach nicht mehr richtet. Die vorhandenen Fließbänder bleiben zwar zunächst erhalten, die bedienenden Enzymmoleküle sind aber nicht mehr zu ersetzen, wenn sie sich abnützen und dadurch unbrauchbar werden. Sie halten die chemischen Umsätze auf vollen Touren und machen Virusbestandteile, solange es eben geht, doch dann ist es plötzlich aus. Die Zelle wird defekt und platzt, und was an Virusteilchen bis dahin fertig geworden ist, wird dabei herausgeschleudert, zusammen mit dem Trümmerwerk, das von der ehemals hochorganisierten Inneneinrichtung noch übrig blieb.

Ein vollständiger Zusammenbruch — und warum? Weil die Zelle nicht mehr Enzyme und sonstige für sie nützliche Dinge herstellte, die ihr zur Aufrechterhaltung ihrer chemischen Kreislaufdynamik (S. 22) unentbehrlich sind, sondern Virusteilchen, die in diese spezifische Dynamik, die auf dem gegebenen Niveau schlechthin „Leben" bedeutet, nur sehr mangelhaft hineinpassen und deshalb nichts zu ihrer Aufrechterhaltung, vor allem zu ihrem Rücklauf in sich selbst, beizutragen vermögen. Indem die DNS des infizierenden Phagenteilchens das DNS-Archiv der Zelle, das deren Rundlauf sichert, verdrängt und sich an seine Stelle setzt, öffnet sie den Kreis (S. 60) und macht eine Sackgasse daraus, an deren Ende sich die für die Zelle unbrauchbaren, neuen Virusteilchen ansammeln. Im Moment des Öffnens ist de facto auch schon der Tod der Zelle besiegelt, obwohl — und das ist das Interessante! — ihr gesamtes Fließbandsystem zunächst weiterarbeitet als sei nichts geschehen.

Sie stellt daher eigentlich nichts anderes mehr dar als ein Reagensglas, in dem gerade die richtigen Enzyme und Hilfsstoffe zum Zwecke einer ganz einseitigen, wiewohl imponierenden Aufbauleistung — der Synthese einiger Virusteilchen aus allerein-

fachsten Stoffen wie Zucker, Salmiak und Phosphorsäure — zusammengestellt und passend miteinander kombiniert sind. Nur diese eine Leistung kann vom Inhalt des „Reagensglases“ vollbracht werden, aber der Inhalt regeneriert sich nicht, geschweige denn, daß Reagensgläser mit neuem Inhalt entstünden. Der ganze Prozeß hat einen Anfang und ein Ende und ist damit durchaus dem an die Seite zu stellen, was der Chemiker in seinem Laboratorium auch schon vollbringen kann, indem er willkürlich kleine chemische Orchester zusammenstellt, die wunschgemäß ein bestimmtes Stück spielen, d. h. eine bestimmte Substanz synthetisieren (S. 21). Der Unterschied ist nur ein gradueller, aber kein prinzipieller. Wenn wir erst alle Mitspieler kennen, die bei der Virussynthese zusammenzuwirken haben, wird man Virusteilchen ebenso im Reagensglas machen können wie heutzutage z. B. Stärkekörnchen. Das hätte noch vor 20 Jahren auch niemand für möglich gehalten.

Doch schreiten wir weiter auf den Wegen, die zur Erfassung der Mitspieler und ihrer Rollen führen sollen. Die Methode, die sich wiedererkennbarer Atome bedient, erlaubt auch Aussagen darüber, was für Materialien es sind, die, wenn auch in geringer Menge, von der phageninfizierten Bakterienzelle aus ihrem eigenen Bestande geopfert werden, um als Rohstoff zur Virussynthese Verwendung zu finden. Es ist ganz vorwiegend *ihre eigene DNS!* Sie ist für die infizierte Zelle ohnehin zu nichts mehr nütze. Warum sollte dann nicht anderweitig Gebrauch von ihr gemacht werden? Vom wissenschaftlichen Standpunkt aus ist das natürlich ein sehr saloppes Argument ohne wesentliche Überzeugungskraft. Was man wirklich wissen sollte, ist, auf Grund welcher chemischen Kräfteverschiebungen bakterielle DNS in Virus-DNS umgewandelt wird und ob die Umwandlung sich z. B. so vollzieht, daß zunächst ein Abbau bakterieller DNS bis zu den einzelnen Nucleotiden erfolgt, die dann ein völlig unspezifischer Rohstoff für die sich verdoppelnden Spiralen von Virus-DNS wären (S. 104). Denkbar ist auch, daß größere Fadenstücke von bakterieller DNS (mit z. T. erhalten gebliebenen Codeworten (S. 107)!) in die Virus-DNS übernommen würden. Wenn diese Codeworte, d. h. die entsprechenden Nucleotidreihenfolgen, sich *sowieso schon* in der Virus-DNS fänden — zufällig oder auf Grund

tieferer Ursachen —, dann würde ihre Übernahme, d. h. die Übernahme längerer Fadenstücke von Bakterien-DNS, natürlich keinen sichtbaren Effekt haben, sondern höchstens den Vermehrungsprozeß der Virus-DNS ganz geringfügig abkürzen. Erfolgte dagegen eine Übernahme *virusfremder*, typisch *bakterieller* Codeworte in die Virus-DNS, dann müßten Virusteilchen entstehen, die mit ihrem Elternteilchen, das die Zelle infizierte, nicht mehr vollkommen übereinstimmen. Derartiges wird tatsächlich unter gewissen Umständen beobachtet, doch scheint eine Löschung der bakteriellen Codewörter bei der DNS-Umwandlung die Regel, d. h. ein Übergang von Material in unspezifischer (Nucleotid-) Form. In alledem ist das interessante Problem einer möglichen teilweisen Erbverwandtschaft zwischen Virus und Wirtszelle verborgen, das seinerseits in Beziehung steht zum Problem der Entstehung bzw. Herkunft der ersten Virusteilchen überhaupt. Davon wird in anderem Zusammenhang noch einmal zu sprechen sein (S. 180).

Im Gegensatz zur bakteriellen DNS ist bakterielles Protein als Rohstoff anscheinend nahezu unbrauchbar für die Synthese neuer Virusteilchen. Deren Proteinhüllen müssen durch die Zelle ganz von Grund auf neu angefertigt werden, wozu selbstverständlich die Nährstoffe dienen, die sie noch *nach* ihrer Infektion aufnimmt und verarbeitet. Auch dieser Umstand ist auf eine oberflächliche Weise einleuchtend zu machen, denn wenn unter den bakteriellen Proteinen so aufgeräumt würde wie unter der bakteriellen DNS, die fast vollständig verbraucht wird, dann würden die zur Virussynthese unentbehrlichen Fließbänder sehr rasch stillstehen, weil sie von den daran beschäftigten Facharbeitern, den Enzymen — die ja Proteine sind —, alsbald entblößt sein müßten. In Wirklichkeit sind es natürlich wieder chemische Gleichgewichte und Kräftebeziehungen, die zur Folge haben, daß die Zellproteine in Ruhe gelassen werden, im Gegensatz zur zellulären DNS. In diese feineren Zusammenhänge hat man aber noch so gut wie gar nicht hineinleuchten können.

Halbzeug — Nucleinsäure. Wir wenden uns jetzt den *Zwischenprodukten* der Virussynthese zu. Es ist ein glücklicher Umstand, daß manche Phagentypen eine DNS besitzen, die sich durch eine kleine, für unsere Betrachtungen nebensächliche, weil rein

chemische Besonderheit von der DNS der Wirtszellen unterscheidet, in denen diese Phagen vermehrt werden. Man ist so in der Lage, zu jedem Zeitpunkt nach der Infektion der Zellen genau festzustellen, wieviel eigene DNS sie *noch* enthalten und wieviel Phagen-DNS in ihnen *schon* entstanden ist. Man braucht infizierte Zellen nur in gewünschten Zeitabständen künstlich zu zerstören, so daß ihr Inhalt ausläuft, die gesamte, freigewordene DNS abzutrennen und mit chemischen Methoden in Bakterien- und Virus-DNS aufzuteilen. Auf diese Weise kann man für den Zeitraum zwischen dem Moment der Infektion und dem Platzen der virusproduzierenden Zelle einen genauen und vollständigen Bilanzplan ihres DNS-Umsatzes aufstellen.

Aus der fortlaufenden Bilanz geht hervor, daß die Zelle nach einem kleinen Zögern von 1—2 Minuten direkt im Anschluß an die Infektion sich alsbald mehr und mehr mit Virus-DNS anfüllt, wobei gleichzeitig ihr Vorrat an eigener DNS immer mehr dahinschwindet. Das ist uns nach den vorangegangenen Erörterungen (S. 119) nichts Neues mehr. Wir wissen bereits von der Umwandlung zelleigener DNS in Virus-DNS. Interessant ist aber, wieviel Virus-DNS in der Zeiteinheit, z. B. pro Minute, neu entsteht. Wir würden ohne nähere Überlegung selbstverständlich erwarten, daß der Zuwachs nicht konstant ist, sondern von Minute zu Minute anschwillt — vorausgesetzt, daß die DNS-Fäden sich tatsächlich nach Maßgabe unseres Modells (S. 104), also *geometrisch* vermehren! Würde der Vermehrung hingegen ein Zweiteilungsmechanismus *nicht* zugrunde liegen, dann müßte der Zuwachs konstant sein, d. h. in jeder Minute die *gleiche* Menge neugemachter Virus-DNS zur bereits vorhandenen hinzukommen (arithmetischer Mechanismus).

Unser Optimismus, hier ein experimentum crucis zu haben, das für oder gegen den autokatalytischen Matrizenmechanismus zu entscheiden vermag (S. 114), verringert sich aber sofort, wenn wir daran denken, daß jede Kette so stark ist wie ihr schwächstes Glied. Keine Fabrik kann schneller arbeiten als es der Nachschub an Rohstoffen erlaubt. Wenn an dieser Stelle ein „Engpaß" auftritt — ein Begriff, der uns sattsam aus Kriegszeiten bekannt ist — dann nützt der umfangreichste Maschinenpark für den Verarbeitungsprozeß gar nichts. Die Fertigwaren verlassen die Fabrik

unter allen Umständen genau in dem Tempo, in dem die Zufuhr des am schwierigsten zu beschaffenden Rohstoffs erfolgt. So muß auch das Höchsttempo der DNS-Synthese allein bestimmt sein von der Geschwindigkeit, mit der neue Nucleotide für neue Fäden von den Fließbändern der Zelle nachgeliefert werden können. Fließbänder aber produzieren „arithmetisch", d. h. in gleichen Zeitabständen gleich viel, und nicht geometrisch, d. h. nicht in jeder folgenden Minute doppelt so viel wie in der vorhergehenden. Selbst wenn also wirklich ein Mechanismus ständiger Selbstverdopplung aller jeweils vorhandenen DNS-Fäden bzw. -Spiralen gleichsam für ein dauerndes Anschwellen des Maschinenparks zur Verarbeitung von Nucleotiden zu DNS sorgte — man würde es an der Bilanzkurve nicht ohne weiteres merken. Denn jedesmal, wenn die Gesamtzahl der Verarbeitungsmaschinen (der DNS-Fäden) verdoppelt ist, erhält jede einzelne in der Zeiteinheit nur noch halb so viel Rohstoff wie vorher, nach erneuter Verdoppelung nur noch den vierten Teil usw., so daß es zweimal so lange, viermal so lange usw. dauert, bis eine abermalige Verdoppelung der Gesamtzahl erfolgt ist. Alles läuft also darauf hinaus, daß die Gesamtzahl eben in jeder Minute um immer den gleichen Betrag zunimmt.

Genau dies besagt denn auch die DNS-Bilanzkurve. Die Gesamtmenge der in der Zelle neu entstehenden Virus-DNS nimmt ziemlich streng proportional mit der Zeit zu und durchaus nicht schneller, so daß es nicht möglich ist, daraus auf den Vermehrungsmechanismus zurückzuschließen. Sowohl ein (geometrisch-autokatalytischer) Verdopplungsmechanismus als auch ein (arithmetischer) Stempel- oder Fließbandmechanismus paßt zum experimentellen Befund, denn wir können mit Sicherheit annehmen, daß der Nachschub an Nucleotiden seitens der Zelle nicht beliebig gesteigert werden kann.

Für besonders gründlich nachdenkende Leser sei hier angefügt, daß die Produktionskurven für geometrische und arithmetische Vermehrungsweise nicht unbedingt gleich aussehen müssen, auch wenn der Nachschub eine Grenze hat. Sie fallen erst dann zusammen, wenn der geometrische Mechanismus diese Grenze erreicht hat, sofern er im Verbrauch zunächst darunter lag. Ein Fließband, also ein arithmetisch arbeitender Mechanismus, kümmert sich um Rohstoffüberschüsse nicht, sondern arbeitet immer mit gleichem Tempo vor sich hin, so schnell es gehen will. Ganz anders ein echter Verdopplungsmechanismus. Werden ihm Rohstoffe im Überschuß angeboten, dann steigert

er sein Fabrikationstempo so lange, bis Nachschub und Ausstoß sich genau die Waage halten. Der Anfangsteil seiner Produktionskurve wird also unter diesen Umständen in steiler Krümmung in die Höhe gehen und erst nach Erreichen des Gleichgewichts geradlinig weitersteigen, während die Kurve des arithmetischen Mechanismus von Anfang an geradlinig ansteigt. Eine genaue Prüfung des Anfangsteils der DNS-Produktionskurve einer phageninfizierten Zelle könnte deshalb doch den gewünschten Aufschluß liefern und eine Entscheidung begünstigen, sofern der nötige Spielraum in Gestalt eines ausreichenden Anfangsüberschusses freier Nucleotide im Inneren der Zelle zur Verfügung steht. Darüber weiß man aber nichts Sicheres, und außerdem genügt die bisher erreichbare analytische Genauigkeit wahrscheinlich nicht, um eine kurze Anfangskrümmung der Produktionskurve herausarbeiten zu können, falls sie überhaupt vorhanden ist. Gefunden wurde sie jedenfalls nicht, und um die erhoffte Beschaffung eines experimentellen Argumentes zugunsten des autokatalytischen Verdoppelungsmechanismus der DNS-Spiralen sind wir vorläufig betrogen.

Der DNS-Bilanzplan hat aber damit noch keineswegs jedes Interesse für uns verloren. Wir fragen jetzt, wie lange die geradlinige Zunahme der in der Zelle gespeicherten Virus-DNS wohl so weiter geht und wann denn endlich einmal neue, fertige Virusteilchen in der Zelle auftauchen, so daß die Periode der „Finsternis“ (Eclipse, S. 92) ihr Ende findet! Auf beide Fragen gibt es eine klare Antwort. Der Gehalt der infizierten Zelle an Virus-DNS wächst und wächst, bis sie schließlich platzt. Die ersten fertigen Virusteilchen aber erscheinen in der Zelle bereits viel früher, nämlich schon zehn Minuten nach der Infektion, wenn die Zelle noch gar nicht daran denkt, von selbst zu platzen. Man muß sie künstlich aufknacken, um eventuell darin befindliche Phagenteilchen hervorholen und mit dem Lochtest nachweisen zu können. Man macht das am besten parallel zur Aufstellung des DNS-Bilanzplanes und kann so die bis zu einem gewissen Zeitpunkt produzierte Gesamtmenge an Virus-DNS aufteilen in die Menge, die auf fertige Teilchen entfällt und eine weitere Menge, die noch nicht in fertigen Teilchen untergebracht ist.

Dabei stellt sich heraus, daß bis zur zehnten Minute nach der Infektion bereits so viel Virus-DNS angesammelt ist, daß etwa 40—80 Phagenteilchen damit ausgerüstet werden könnten. Nach der zehnten Minute erscheinen aber nicht plötzlich 40—80 fertige Phagenteilchen auf einmal in der Zelle, sondern immer schön eins nach dem andern. Ihre Zahl nimmt von der zehnten Minute ab ebenfalls geradlinig mit der Zeit zu, und zwar praktisch mit demselben Tempo, mit dem die weitere Zunahme der Virus-DNS

erfolgt. Der bis zur zehnten Minute angesammelte Vorrat an nicht in Phagenteilchen untergebrachter DNS kann also nicht aufgezehrt werden, sondern bleibt als Überschuß dauernd erhalten, eben weil die Zelle unaufhörlich fortfährt, weitere Virus-DNS zu produzieren. Bis sie platzt, enthält sie daher zu jedem Zeitpunkt mehr Virus-DNS als zum gleichen Zeitpunkt in fertige Phagenteilchen eingebaut ist, und dieses Mehr entspricht stets einer zur Ausrüstung von 40—80 Phagenteilchen benötigten Menge.

Dieser niemals aufgezehrte Überschuß wäre wenig interessant, wenn es sich dabei um nichts als ein Nebenprodukt handelte, vielleicht um eine mißlungene Art von DNS, die nur während der ersten zehn Minuten nach der Infektion hergestellt wird und die zwar rein chemisch Virus-DNS ist, sich aber für die Ausrüstung von Phagenteilchen aus irgendeinem Grunde nicht eignet und deshalb einfach unbenutzt liegenbleibt. Die zuvor gewählte Möglichkeit, den Überschuß zu interpretieren, ist viel aufregender — wenn sie sich beweisen läßt! Danach ist der Überschuß als eine Art intracellulärer DNS-Pfütze aufzufassen, in die es auf der einen Seite hineinregnet, während ihr auf der anderen Seite dauernd etwas entnommen wird, so daß sie weder überläuft noch eintrocknet, sondern stets gleich groß bleibt. Genauer gesagt: die „Pfütze“ besteht vielleicht aus einer Ansammlung von DNS Doppelspiralen, die einen hineintröpfelnden Regen von Nucleotiden dazu benützen, sich immer weiter zu verdoppeln, während gleichzeitig fertige Spiralen im gleichen Tempo, in dem die Verdoppelung erfolgt, laufend entnommen und zu kompletten Phagenteilchen weiterverarbeitet, d. h. in Proteinhüllen verpackt werden. Die „Pfütze“ verdankt danach ihre Entstehung dem Umstand, daß der Verpackungsmechanismus während der ersten zehn Minuten nach der Infektion noch nicht funktioniert, so daß die neuen DNS-Spiralen, die während der ersten Verdopplungsschritte der infizierenden DNS-Spirale entstehen, nicht gleich abgeschöpft werden, sondern sich zunächst anhäufen.

Mit dieser Vorstellung scheint das Schritt für Schritt entworfene Bild vom Mechanismus der Virusvermehrung (demonstriert an Bakteriophagen) eine beachtliche Abrundung zu erfahren. Wir gewinnen konkrete Anhaltspunkte dafür, wann und wo der postulierte, autokatalytische Mechanismus der DNS-Verdoppelung

zum Zuge kommen könnte — nämlich in der „Pfütze“ vom Zeitpunkt ihrer Entstehung bis zum Platzen der Zelle —, und wir verstehen dann auch ohne weiteres, daß Virusteilchen, die einmal fertiggeworden sind, innerhalb ihrer Wirtszelle nichts mehr tun können, als auf deren Platzen zu warten. Daß dem wirklich so ist, darüber lassen vielerlei Experimente keinen Zweifel. Die fertiggewordenen Virusteilchen teilen sich unter keinen Umständen, auch nicht in der Zelle, in der sie geboren wurden, und werden *hier* ebensowenig auf irgend eine andere Weise zu Eltern weiterer Virusteilchen, sondern verharren in völliger Ruhe, bis sie nach ihrer Entlassung irgendwann einmal Gelegenheit haben, frische Zellen zu infizieren und den ganzen Vorgang von Anfang an, d. h. von der Injektion ihres DNS-Doppelfadens über die Pfützenbildung bis zur Verpackung selbständig zu wiederholen bzw. in Gang zu bringen.

Der Verpackungsmechanismus interessiert uns im Zusammenhang mit den Auseinandersetzungen über geometrisch oder arithmetische arbeitende Mechanismen ganz besonders. Hier haben wir einen Teilmechanismus der Virussynthese, der ganz bestimmt wie ein Fließband, d. h. arithmetisch arbeitet. Die neuen, fertigen Phagenteilchen verlassen dieses Fließband eins nach dem anderen, wie der geradlinige Anstieg ihrer Zahl mit der Zeit anzeigt. Die Methoden zum Nachweis einzelner Phagenteilchen sind genau genug, um diese Tatsache außer allen Zweifel zu stellen. Für einen *geometrischen Teilmechanismus* der Virussynthese bleibt somit wirklich nur der angedeutete Platz: er könnte die Vermehrung der DNS in der „Pfütze“ besorgen.

Halbzeug — Protein. Als zweites Zwischenprodukt auf dem Wege zur Herstellung kompletter Phagenteilchen tritt neben die DNS das Hüllenprotein. Während alle Vorgänge zur Fabrikation neuer DNS jenseits der Sichtbarkeitsgrenze auch des Elektronenmikroskops ablaufen und daher nur indirekt analysiert werden können, ist bei der Anfertigung der Proteinhüllen für die neue Phagengeneration dem Auge wenigstens ein ganz bescheidener Blick hinter die Kulissen vergönnt. Das Wichtigste spielt sich freilich auch hier im Dunkeln ab.

Wenn man den Inhalt phageninfizierter Bakterienzellen mit Hilfe des Elektronenmikroskops durchmustert, indem man sie in

regelmäßigen Zeitintervallen nach erfolgter Infektion künstlich aufbricht, dann fällt zunächst nichts auf, was ihn vom Inhalt nicht infizierter Zellen unterschiede. Man sieht allerhand winzige Körnchen und verklumpte Massen klebrigen Protoplasmas, ein

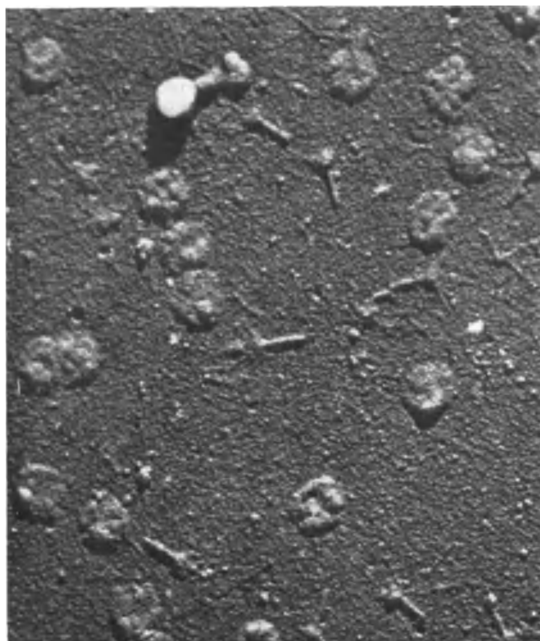


Abb. 25. Bestandteile halbfertiger Phagenteilchen. Die flachen, rundlichen Gebilde bestehen aus dem gleichen Protein wie die „Kopfhülle" fertiger Phagenteilchen. In diesem Stadium sind sie offensichtlich noch nicht prall mit Nucleinsäure gefüllt (vgl. das einzelne, komplette Phagenteilchen links oben). Außerdem erkennt man noch einige kurze Stifte, die sich in gleicher Form im „Fortsatz" kompletter Teilchen eingebaut finden

gewohnter Anblick. Infizierte Zellen aber, die erst etwa *neun Minuten nach* der Infektion geöffnet wurden, enthalten plötzlich rundliche, leere Gebilde, die den „Köpfen" von Phagenteilchen sehr ähnlich sehen. Daneben finden sich auch längliche Stäbchen, die man für Vorstufen jener merkwürdigen „Fortsätze" halten könnte, die Phagenteilchen das Haften an ihrer Wirtszelle ermöglichen (Abb. 25). Daß diese beiden Gebilde tatsächlich aus dem

gleichen chemischen Material bestehen wie die entsprechenden Bestandteile der Phagenhülle, läßt sich mit serologischen und anderen Methoden beweisen. Die neu gemachten Kopfteile und Fortsätze scheinen aber zu der Zeit, da sie in der infizierten Zelle zum erstenmal auftauchen, noch nicht miteinander verschweißt zu sein, oder wenn, dann so locker, daß sie beim Öffnen der Zelle leicht auseinandergerissen werden. Im Kopfteil der unfertigen Hülle befindet sich auch keine DNS, oder sie schlüpft leicht wieder heraus, weil dieser Behälter vorläufig noch nicht so fest „verkorkt" ist wie bei einem kompletten Phagenteilchen. Wie dem auch sei, man hat jedenfalls Grund genug, in den Dingerchen „unreife Phagenteilchen" zu sehen, Phagenteilchen, die ganz kurz vor ihrer Vollendung unsanft aus dem Mutterschoß der Wirtszelle gerissen wurden. In der Tat, man braucht mit dem brutalen Eingriff nur noch eine Minute länger zu warten, nämlich bis zur zehnten Minute, dann findet man außer ihnen auch die ersten vollkommen fertigen Phagenteilchen, bei denen Kopf und Schwanz zusammenhalten und der Kopf mit DNS prall gefüllt ist. Sie sind denn auch wirklich infektiös, wie zu erwarten — daß die ersten infektiösen Teilchen um die zehnte Minute entstehen, wurde bereits erwähnt —, während die „unreifen Formen" nicht imstande sind, eine Zelle zu infizieren oder irgendeine Art von Nachkommenschaft hervorzubringen.

Anstatt Probleme zu lösen, geben diese erst halbfertigen, noch nucleinsäurefreien Phagenteilchen bzw. -hüllen eigentlich nur neue auf. Wie z. B. kommt die DNS aus der „Pfütze" (S. 124) in sie hinein? Man muß bedenken, daß die DNS-Spiralen, wenn sie sich wirklich durch Selbstverdoppelung vermehren sollen, einigermaßen locker daliegen müßten — jedenfalls lange nicht so eng gepackt wie im Kopf eines Phagenteilchens. Jede Spirale ist zudem außerordentlich lang — sehr viel länger als die ganze Bakterienzelle (!) —, vorausgesetzt, daß die gesamte DNS eines Phagenteilchens als eine einzige Doppelspirale vorliegt. Abgesehen davon, daß unter diesen Umständen schon die „Pfütze" mit ihren wenigstens 40—80 Doppelspiralen (S. 123) als ein erschrecklich unordentlicher Spaghettihaufen erscheinen muß, bei dem es schwerfällt sich vorzustellen, daß das Verdoppelungsgeschäft nicht zu einem unentwirrbaren Knäuel miteinander

verfilzter Fäden führt — wie soll man sich einen Mechanismus denken, der hier mit sicherem Griff hineingreift, eine wirklich im Moment mit keinerlei Verdoppelungs-Allotria beschäftigte Spirale am Schwanz packt und sie in großer Hast (damit sie sich nicht anders besinnt!) zu einem winzigen Päckchen aufspult, um es dergestalt in den Kopfteil einer fast fertigen Phagenhülle zu praktizieren? Es hieße wohl doch die technischen Möglichkeiten chemischer Mechanismen erheblich überfordern, wenn man so etwas von ihnen erwartete. Die ketzerische Annahme von Stempelmaschinen, also Fließbandmechanismen, auch für die Herstellung der DNS-Spiralen würde zwar den unsympathischen Spaghettihaufen vermeiden und etwas mehr Ordnung in die Sache zu bringen gestatten, aber das Problem des Aufspulens wäre auch dann noch nicht ganz aus der Welt geschafft. Immerhin müßte man nicht unbedingt fordern, daß das Fadenpaket in die schon fertige Eiweißhülle hineingestopft wird. Vielleicht geht es andersherum, d. h. so, daß die Hülle erst auf der Oberfläche dieses DNS-Paketes aus einzelnen Aminosäuren oder größeren Bauelementen zusammengewoben wird. Dazu würden gewisse experimentelle Ergebnisse passen, aus denen hervorzugehen scheint, daß die DNS eines prospektiven Phagenteilchens tatsächlich immer eher fertig ist als seine Proteinhülle.

Fertigprodukt. Damit haben wir den Vermehrungszyklus typischer Virusteilchen glücklich absolviert und sind bei seinem Endprodukt angelangt, dem wir uns nicht nochmals besonders zuzuwenden brauchen. Wenn alles normal verläuft, gleichen die neugemachten Virusteilchen ganz und gar dem Elternteilchen, das sich als Individuum aufopferte, um den Stein ins Rollen zu bringen und auf eine unheimlich komplizierte Weise Kinder in die Welt zu setzen. Dabei ist seine Methode, recht betrachtet, sogar noch die einfachste, die Mutter Natur anbieten kann. Was muß erst alles an chemischen Mechanismen in Bewegung gesetzt werden, damit nicht nur ein paar simple Virusteilchen sondern ganze Zellen, ja riesige Zellstaaten in Gestalt von Pflanzen und Tieren „reproduziert" werden können! Es wird noch für eine Weile kein Mangel an Problemen für die Erforschung der biochemischen Grundlagen lebender Systeme herrschen. Aber vielversprechende Anfänge sind gemacht, endlich

wenigstens alle Probleme von grundsätzlicher Bedeutung zu lösen.

Nicht immer geht alles den geschilderten, normalen Gang bei der Virusreproduktion. Von zufälligen (und sehr seltenen) Mutationsereignissen mit dem Effekt, daß ein Virusteilchen Nachkommen hat, die ihm *nicht* gleichen, war schon die Rede (S. 113), und ebenfalls davon, daß ein gelegentlicher Austausch von „Codewörtern", d. h. Erbfaktoren, zwischen Wirtszelle und Virus u. U. einen ganz ähnlichen Effekt haben kann (S. 120). In dieser Beziehung leisten sich die Viren oft noch viel Merkwürdigeres. Sie führen z. B. untereinander ein ausgedehntes Liebesleben, wenn man ihnen Gelegenheit dazu gibt, wobei ebenfalls neue Typen entstehen, und können in anderen Fällen sogar mit ihrer Wirtszelle ein äußerst intimes Verhältnis anknüpfen, dem soviel Dauer beschieden ist, daß man wirklich von einer Ehe sprechen kann.

Doch ehe wir uns damit näher befassen, soll noch vom Vermehrungszyklus anderer Virustypen gesagt werden, was dazu gesagt werden kann. Vorläufig ist es nicht sehr viel im Vergleich zu den mannigfachen Einsichten, die eine intensive Beschäftigung mit den Bakteriophagen gewährte. An mangelnder Arbeitsintensität liegt das freilich kaum, sondern vor allem an den technischen Schwierigkeiten, die sich einer wirklich bis in feine Details hinein exakt bleibenden, experimentellen Bearbeitung bei allen anderen Virustypen fast auf Schritt und Tritt entgegenstellen. Sie verhindern vor allem eine Umrechnung und Umformung von Beobachtungsdaten dergestalt, daß man daraus Rückschlüsse auf spezielle Vorgänge und ihre zeitliche Abfolge in der *individuellen* infizierten Zelle ziehen kann, was natürlich stets das Ziel jeder Art von Forschung bleiben muß, die die biochemischen Mechanismen aufzuklären gedenkt. Solange man ausschließlich Massenphänomene studieren kann, verwischt die Statistik nur allzu leicht die entscheidenden Momente, aus denen ein bestimmter Mechanismus unzweideutig erschlossen werden kann, während sich zugleich ein anderer mit derselben Sicherheit ausschließen läßt.

Wieviel Mühe es oft schon unter besonders günstigen äußeren Bedingungen macht, solche Unterscheidungen und Auswahlen bei komplizierten, dynamischen Systemen zu treffen, führten die Betrachtungen zur Phagenvermehrung unentwegt vor Augen. Besonders bei den pflanzenpathogenen Viren ist aber die Gunst der Bedingungen in entscheidenden Punkten geradezu ins Gegenteil verkehrt, so daß man von ausgesuchter Ungunst sprechen kann, denn es gibt keine Möglichkeit, einzelne, gezählte Pflanzenzellen mit Virus zu infizieren und einigermaßen im Gleichschritt neues Virus produzieren zu lassen. Nicht einmal die Virusteilchen sind hier auf einfache Weise zählbar.

Trotzdem weiß man seit kurzem doch wenigstens schon soviel, daß beim Tabakmosaikvirus die Nucleinsäure der Teilchen (RNS!) auch *für sich allein* noch infektiös ist. Das Teilchenprotein kommt also als Träger genetischer Informationen hier wiederum nicht in Betracht. Damit bestätigt sich besonders eindrucksvoll, daß den Nucleinsäuren (und zwar ebensowohl DNS wie RNS) bei der Reproduktion so komplexer, biologischer Gebilde die Wahrung

der Kontinuität und Spezifität zufällt, während ihr Protein im Nebenschluß liegt und andere Aufgaben zu erfüllen hat — u. U. nur die, schützendes Verpackungsmaterial für die empfindliche Nucleinsäure zu sein. Wann und wodurch es unter *normalen* Infektionsbedingungen zur Zerlegung des pflanzenpathogenen Virusteilchens in seine beiden Komponenten kommt, um der freigesetzten Nucleinsäure Gelegenheit zu geben, den Vermehrungsprozeß in der ersten Zelle einzuleiten, ist unbekannt. Bei den Phagen dagegen kennt man den verantwortlichen Mechanismus (S. 93)

Man wüßte auch gern, in welcher Form sich die Virusinfektion dann durch die ganze Pflanze ausbreitet. Muß auch hier innerhalb der zu allererst von einem einzelnen Teilchen infizierten Zelle, der Eingangspforte für die von da aus fortschreitende Infektion des *gesamten* Pflanzenorganismus, zunächst der Vermehrungszyklus vollständig bis zur Fertigstellung neuer Teilchen durchlaufen werden, und können *nur diese* die Infektion dann weitertragen, indem sie von Plasmaströmungen in benachbarte Zellen eingeschleust werden? Oder genügt der Weitertransport irgendwelcher *Zwischenstadien*, z. B. nackter Nucleinsäurefäden oder gar von „Stempelmaschinen" anstelle kompletter Teilchen, um die Infektion sich ausbreiten zu lassen? Äußerst interessante Fragen, deren Beantwortung sehr viel zu einer weiteren Aufklärung von Mechanismen für spezifische Reproduktionsleistungen (nicht nur bei Pflanzenviren!) beitragen würde. Aber wir müssen die Antwort schuldig bleiben, weil man bisher aus technischen Gründen keinen Gebrauch von der Spezialkonstruktion pflanzlicher Gewebe mit ihren untereinander direkt verbundenen Zelleibern machen konnte, obwohl sie dadurch offensichtlich zur Beantwortung gerade der eben gestellten Fragen prinzipiell hervorragend geeignet sein müßten.

Alles, was sich vom funktionellen Standpunkt über die Pflanzenviren sagen läßt, beschränkt sich auf Folgendes: Es sind charakteristisch geformte Teilchen — je nach Typ Stäbchen, Kugeln, Fäden usw. (S. 65) —, die stets aus Protein und Nucleinsäure zusammengesetzt sind und, von seltenen Mutationen abgesehen, identisch reproduziert werden, wenn sie, vermutlich erst einmal unzerlegt, in ein geeignetes, lebendes Pflanzengewebe hineingelangen.

Mutierte Teilchen von Pflanzenviren erzeugen nicht mehr die gleichen Krankheitssymptome an von ihnen befallenen Pflanzen wie der Elterntyp, wodurch sie sich zu erkennen geben, so daß sie isoliert und zu reinen Stämmen herangezüchtet werden können. Zweifellos ist eine Veränderung der Krankheitssymptome auf eine Veränderung der Teilchenfeinstruktur zurückzuführen. Daß die Wirtszellen darauf u. U. sehr empfindlich und deutlich reagieren, kann man sich angesichts der innigen Verschmelzung zwischen Virus und Zelle zu einem neuen, funktionellen System (S. 95) schon vorstellen. Ein direkter Nachweis der mutativen Strukturveränderung gelingt gelegentlich bei näherer Untersuchung des Teilchenproteins.

Wieweit solche Änderungen der Proteinstruktur von Veränderungen der Nucleinsäurestruktur begleitet sind, bzw. umgekehrt, ist hier natürlich ebensowenig bekannt wie sonst. Nach den gegenwärtigen, in diesem Kapitel in großer Ausführlichkeit entwickelten Vorstellungen über die strengen, strukturellen Wechselbeziehungen zwischen Protein- und Nucleinsäurestruktur (S. 107) ist aber eine charakteristische Parallelität in jedem konkreten Fall zu fordern. Manche Pflanzenviren, besonders Tabakmosaikvirus, scheinen ein besonders einfach und regelmäßig aufgebautes Protein zu besitzen, so daß die Hoffnung besteht, diese sonst so unhandlichen Viren gerade zur Lösung der ungemein wichtigen Korrespondenz- und Primatfrage hervorragend

geeignet zu finden. Vielleicht nehmen erste Übersetzungsversuche zwischen Protein- und Nucleinsäuresprache eines Tages von hier ihren Ausgang.

Einzelne Phasen ließen sich im Verlaufe der Vermehrung pflanzenpathogener Virusteilchen nicht deutlich voneinander abgrenzen, doch fand man, ähnlich wie bei den Bakteriophagen, auch hier „unreife Formen", d. h. nucleinsäurefreie Teilchen aus Virusprotein und von charakteristischer Virusgestalt, im Preßsaft von Zellen, die auch komplettes Virus produziert hatten. Es ist keineswegs sicher, daß diese nucleinsäurefreien Gebilde auf dem Wege waren, durch Ausrüstung mit Nucleinsäure komplette Virusteilchen zu werden, d. h. daß es sich wirklich um ein Zwischen- und nicht um ein Überschuß- und Abfallprodukt der Virussynthese handelt. Auch bei den Phagen ist diese Deutung der „unreifen Formen" noch nicht mit Bestimmtheit ausgeschlossen worden. Wenn man mehr darüber wüßte, könnte man wenigstens schon sagen, wie Nucleinsäure und Protein sich jeweils zum kompletten Teilchen zusammenfinden, ob sie von gegenseitig vollkommen unabhängigen Fabrikationseinrichtungen gemacht und dann nachträglich zusammengesetzt werden, oder ob die eine Komponente erst auf (in, an) der anderen, die zuerst fertig sein muß, wie ein Mosaik auf der Vorlage aus Bausteinen zusammengefügt wird. Alle Augenblicke stößt man wieder auf dieselben Probleme, und es ist noch nicht einmal sicher, ob die Natur sie überhaupt stets auf dieselbe Weise löst. Die Nucleinsäure von pflanzenpathogenen Viren z. B. ist RNS (Ribonucleinsäure, S. 56) und nicht DNS, und für den einen Nucleinsäuretyp braucht nicht recht zu sein, was für den anderen billig scheint.

Auch bei tier- und menschenpathogenen Viren finden sich inkomplette Formen als zeitliche Vorläufer der von den Wirtszellen gemachten kompletten und infektiösen Virusteilchen, manchmal sogar als das Hauptprodukt einer irgendwie aus den Fugen geratenen Virussynthese. Sie beanspruchen besonderes Interesse, weil man durch Vergleiche zwischen ihnen und vorsichtig gewonnenen chemischen Abbauprodukten ehemals kompletter Virusteilchen deren strukturelle und funktionelle Anatomie und ihr Zustandekommen im Verlauf der intrazellulären Virussynthese recht gut studieren kann, was hier sonst schwierig wäre. Manche dieser Virusarten scheinen nämlich einen recht komplizierten Aufbau aus mehreren Schichten und Hüllen, bestehend aus sehr unterschiedlichen chemischen Materalien, zu besitzen, und man will natürlich wissen, welchen Zwecken sie zu dienen haben. Die äußerste z. B. fühlt sich, wie kaum anders zu erwarten, unwiderstehlich hingezogen zu den zellulären Rezoptorsubstanzen (S. 90) und sorgt also dafür, daß das ganze Teilchen zwecks Verfolgung weiterer böser Absichten zunächst einmal an seiner künftigen Wirtszelle haften kann. Beseitigt man diese Schicht, dann bleibt etwas übrig, das zwar noch die ganze Nucleinsäure (RNS) des Virusteilchens enthält, aber nicht mehr infektiös ist — vielleicht nur deshalb, weil es nun nicht mehr haften kann. Ob beim normalen Infektionsprozeß nur dieser Teil in die Zelle hineingelangt oder noch weniger, oder ob gar das ganze Virusteilchen von der Zelle aufgenommen wird, ist nicht bekannt. Die Nucleinsäure jedenfalls geht bestimmt hinein und scheint sogar bis zum Zellkern vorzudringen, um hier, im geheimen Staatsarchiv der Zelle, womöglich seine schriftlichen Befehle zu deponieren und geltend zu machen. Das ist aber alles noch sehr dunkel.

Wenn der Vermehrungszyklus dieser Viren durchlaufen ist, was einige Stunden erfordert, dann platzen ihre Wirtszellen nicht, sondern sezernieren die neugemachten Teilchen während längerer Zeit ziemlich kontinuierlich. Man kann das gut mit Hilfe des Elektronenmikroskops sehen. Während der „Eclipse" (S. 92), d. h. solange die Zelle noch kein fertiges Virus enthält,

zeigt auch das Elektronenmikroskop nichts Auffälliges in ihrem Inneren. Plötzlich aber entsteht an ihrer der Außenwelt zugekehrten Wand ein dünner Saum von winzigen Bläschen, die rasch an Zahl zunehmen und wie Zotten aus der Zelloberfläche herausgestülpt werden (Abb. 26). Noch während das geschieht, verdichtet sich die Materie in diesen Bläschen, bis sie Reihen von richtigen Virusteilchen zu enthalten scheinen. Es besteht kein Grund zu bezweifeln, daß diese Gebilde wirklich die kompletten, neugemachten Virusteilchen sind. Es fehlt dann nur noch, daß sie sich von den gegenseitigen Verklebungen und anhaftendem Wandmaterial der Mutterzelle befreien, was sie wahrscheinlich mit Hilfe des in sie eingebauten Enzyms (S. 91) bewerkstelligen. Dann hindert sie nichts mehr, sich an den nächsten besten Zellen festzukleben und eine Lawine weiterer Nachkommen hervorzubringen, bis jede erreichbare und geeignete Zelle zerstört ist — und man bestenfalls einen abscheulichen Schnupfen mit rauhem Hals und absteigender Bronchitis hat!

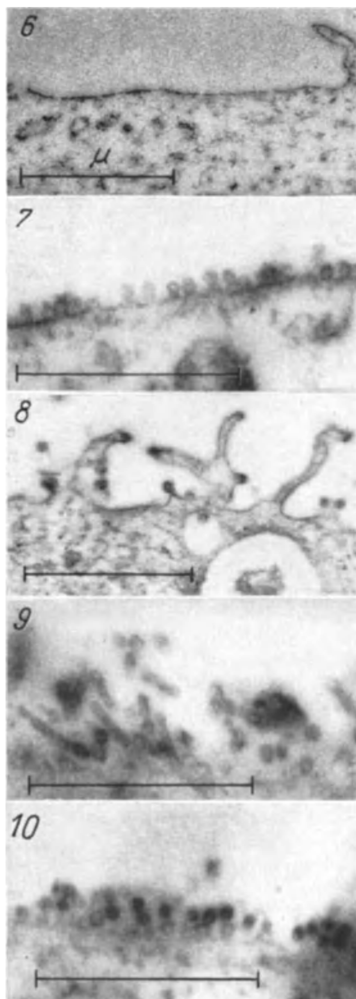


Abb. 26. Zeitlicher Ablauf der Virusproduktion durch Zellen der Chorioallantois-Membran (vgl. Abb. 4)

Es ist besonders interessant, daß die neuen Teilchen niemals tiefer im Inneren ihrer Mutterzelle zu sehen sind, um dann erst nach und nach auf deren Außenwand zuzutreiben und sich in die Freiheit hinausdrücken zu lassen. Anscheinend vollzieht sich der Aufbau der Teilchen oder wenigstens eine wichtige Phase desselben von vornherein in dieser Außenzone, und was dort hintreibt, sind vielleicht nur die wegen ihrer Kleinheit unsichtbaren Baustoffe. Was macht die Innenseite der Zellwand zum auserlesenen Platz für die Virussynthese? In phageninfizierten Bakterienzellen hat man ebenfalls geglaubt, gerade in dieser Zone die neuen Phagenteilchen entstehen zu sehen. Auch solche Beobachtungen strenger Lokalisierung und schrittweiser Komplettierung sind nicht leicht mit der obligatorischen Anarchie von Nucleinsäure — „Pfützen“ zu vereinbaren.

Damit wollen wir den normalen Vermehrungszyklus typischer Viren verlassen und uns neuen Phänomenen zuwenden. Nicht als ob das, was im folgenden Kapitel zu besprechen ist, irgendwie anormal wäre, aber es handelt sich gewissermaßen um Ausschmückungen und Verzierungen des gewöhnlichen Ablaufs, deren Einflechtung in das bisher Besprochene wahrscheinlich verwirrend gewirkt hätte. Ohnedies wird jedem Leser, der sich nicht auf eine einschlägige Vorbildung, sondern allein auf sein Interesse an der Sache stützen konnte, viel Beifall zu zollen sein, wenn er sich bis hierher durch alle dargelegten Gedankengänge hindurchgekämpft hat, ohne den roten Faden und damit den Mut zu verlieren. Es ist stets viel einfacher, rein assoziierend aneinandergereihte Gedanken aufzunehmen, um sie dann freilich — als die Plaudereien, die sie sind — ebenso leicht wieder zu vergessen. Unser Thema ist wissenschaftlich leider schon zu weit entwickelt, als daß es sich mit gutem Gewissen auch nur vorwiegend in diesem Stil behandeln ließe. Zuviele Tatsachen und ihre logischen Zusammenhänge engen die Möglichkeiten, mit breitem Pinselstrich „grandiose Perspektiven“ zu entwerfen, wie sie die Illustrierten lieben, empfindlich ein. Sie würden sofort schief und krumm werden, d. h. falsche Eindrücke erwecken, wenn wir uns nicht unaufhörlich dem Zwang unterwürfen, gedanklich bei der Stange zu bleiben.

V. Das Liebesleben der Viren

Das vorhergehende Kapitel handelte davon, wie ein Virusteilchen die Zelle, die es infiziert, dazu bringt, sich für die Herstellung neuer, ihm genau gleichender Teilchen zur Verfügung zu stellen. Kommt es tatsächlich dazu, dann kann man von einem „normalen“ Ablauf des Vermehrungszyklus sprechen, weil nichts hinzutritt, was diese an sich schon genügend komplizierte und unübersichtliche Angelegenheit noch mehr kompliziert. Aus eingehenden Betrachtungen experimenteller Befunde wurde der Schluß gezogen, daß die Erbgleichheit zwischen einem Elternteilchen und seinen Nachkommen garantiert wird durch den spezifischen Feinbau einer einzigen chemischen Substanz, die die Zelle vom infizierenden Virusteilchen *unbedingt* intakt übernehmen

muß. In der Feinstruktur dieser Substanz drückt sich alles aus, was die korrekte Herstellung neuer Teilchen garantiert. Dadurch daß auch alle neugemachten Teilchen wieder mit dieser Substanz ausgerüstet werden, können sie künftig dasselbe tun wie ihr elterlicher Vorfahre, d. h. mit Hilfe von Zellen Nachkommen haben, die ihnen gleichen. Es muß also in jeder Vermehrungsrunde ebensoviel mehr von dieser Substanz gemacht werden, wie neue Teilchen entstehen sollen, und jede neugemachte „Einheit" davon muß stets wieder die gleiche Feinstruktur haben wie jene, die als Modell diente und die Vermehrungsrunde startete. Die erbliche Kontinuität beruht somit im Grunde auf einer materiellen Kontinuität mit der Einschränkung, daß es eigentlich eine bestimmte, materiegebundene *Struktur* ist, die von Generation zu Generation unverändert weitergegeben wird. Wir wissen, zu welcher chemischen Körperklasse die Materie gehört, deren konstruktive Gesetzlichkeiten biegsam genug sind, um eine beliebige „Erbmasse" konkret darstellen zu können: sie heißt mit ihrem Sammelnamen „Nucleinsäure".

Wenn ein Virusteilchen andere Eigenschaften zeigt als alle seine Vorfahren, und wenn es diese veränderten Eigenschaften auf seine Nachkommen zu vererben vermag, schließen wir folgerichtig auf eine dem zugrundeliegende Strukturänderung seiner Nucleinsäure. Wir können sie noch nicht direkt, d. h. chemisch beweisen, doch führt dieser Schluß zu keinerlei Widersprüchen mit der Erfahrung — im Gegenteil, er läßt neue Erfahrungstatsachen erst wirklich verständlich werden, weshalb man alles Zutrauen in seine Richtigkeit haben darf. Mutationen, d. h. spontan auftretende Strukturänderungen in der Nucleinsäure, ihre Ursachen und Folgen, sind schon sehr eingehend diskutiert worden (S. 109), so daß wir jetzt nicht noch einmal auf sie zurückzukommen brauchen. Es genügt erneut zu betonen, daß ihnen kein Gesetz zugrunde liegt, sondern daß der Zufall hier die beherrschende Rolle spielt.

Es gibt aber auch Strukturänderungen, die bestimmten Gesetzmäßigkeiten unterliegen, und die deshalb mit Mutationen nichts zu tun haben. Daß Kinder ihren Eltern nicht aufs Haar gleichen, liegt ja keineswegs immer nur daran, daß sie „Mutanten" sind, sondern in den weitaus meisten Fällen daran, daß sich in ihnen die Erbsubstanzen beider Elternteile mischen. Die Mischung

erfolgt nach gewissen Regeln, die jedem unter dem Namen „Mendelsche Gesetze“ bekannt sind. Bei den Viren gibt es nun freilich nichts zu mischen, wenn der „Normalfall“ gegeben ist, d. h. wenn die Wirtszelle von *einem* Virusteilchen infiziert wird und sich darauf beschränkt, sich strikt an die ihr damit gegebenen Vorschriften zur Produktion neuer Teilchen zu halten. Auch wenn die gleiche Zelle zufällig oder mit Absicht von *mehr* als einem Virusteilchen infiziert wird, ändert sich am Ergebnis nichts, vorausgesetzt, daß alle diese Teilchen vom genau gleichen Typ sind. Keines von ihnen weiß der Zelle irgendetwas zu sagen, was die übrigen ihr nicht auch sagten.

Rekombination. Wie steht es aber, wenn die gleiche Zelle z. B. von zwei Teilchen infiziert wird, die *nicht* in jeder Beziehung miteinander übereinstimmen? Läßt sie sich verwirren und verzichtet mangels eindeutiger Befehle darauf, überhaupt neue Teilchen zu machen? Oder produziert sie irgendwelche Mißgeburten? Keineswegs! Nehmen wir den einfachsten Fall: die Infektion der Zelle mit einem Virusteilchen vom „Normaltyp“ und einem zweiten Virusteilchen eines neuen Typs, der aus diesem Normaltyp irgendwann einmal durch Mutation hervorgegangen ist, also nicht mehr die gleiche Nucleinsäurestruktur und damit auch nicht mehr die gleichen Eigenschaften wie letzterer besitzt. Konkretes Beispiel: Wir infizieren geeignete Bakterienzellen gleichzeitig mit Phagenteilchen, die nicht den gleichen Wirtsbereich haben und sich dadurch voneinander unterscheiden lassen. Für den einen, den „normalen“ Teilchentyp, sind gewisse Zelltypen tabu, die der andere Teilchentyp sehr wohl angreifen kann, wozu ihm eine mutative Abänderung seiner DNS-Struktur verhalf (S. 112). Ein einfaches Experiment belehrt uns, daß jede gleichzeitig mit beiden Teilchentypen infizierte Bakterienzelle auch beide Teilchentypen nebeneinander reproduziert.

Wir ersehen daraus, daß die Zelle durchaus nicht in Verwirrung gerät und daß in ihr sehr wohl beide Arten von DNS nebeneinander exakt kopiert und in vielfältiger Auflage hergestellt werden können, was natürlich am einfachsten mit dem Modell für die autokatalytische Reproduktion von DNS (S. 103) zu erklären ist, das der Zelle nur die unspezifische Rolle zuweist, die nötigen Nucleotide zur Verfügung zu stellen, womit sich beide Arten von

DNS alsdann ausgiebig versorgen, um sich so zu verdoppeln und immer wieder zu verdoppeln — jede für sich nach dem Gesetz, nach dem sie angetreten. Jedes neue Virusteilchen erhält dann bei seiner Fertigstellung entweder die eine oder die andere Sorte von DNS und besitzt und vererbt damit entweder den engeren oder den weiteren Wirtsbereich. Von Mischung ist vorläufig noch nichts zu bemerken, die DNS eines Phagenteilchens scheint hiernach bei ihrer Reproduktion als unteilbare Einheit behandelt zu werden: Normal-DNS bleibt Normal-DNS, und Mutanten-DNS bleibt Mutanten-DNS.

Doch gehen wir einen Schritt weiter! Aus dem Phagen-Normalstamm konnte nicht nur die Teilchenmutante mit dem erweiterten Wirtsbereich herausgezüchtet werden — wie, das wurde schon beschrieben (S. 113) —, sondern bei anderer Gelegenheit noch eine neue Mutante. Sie hat zwar denselben Wirtsbereich wie der Normalstamm, macht aber im Bakterienrasen größere Löcher als dieser. Der neue Teilchentyp vererbt diese Eigenschaft, an der er sofort erkannt wird. So wurde er auch aufgefunden. Man entdeckte in einem Bakterienrasen, der von vielen Löchern zerfressen war, die alle klein waren und vom Normaltyp herrührten, zufällig ein einzelnes, besonders großes Loch. Als man davon abimpfte, stellte sich heraus, daß die Teilchen, die dieses auffällige Loch gebildet hatten, samt und sonders wieder große Löcher machten, wenn man einen Bakterienrasen mit ihnen besäte. So hatte man also einen neuen Mutantenstamm gewonnen, der sich beliebig weiterzüchten ließ.

Nun das Mischungsexperiment! Die Frage ist: was für Teilchen entstehen in der Zelle, wenn sie mit je einem Teilchen der beiden *verschiedenen Mutanten* infiziert wird? Der eine Elterntyp macht, um es zu wiederholen, kleine Löcher wie der Normaltyp, hat aber einen erweiterten Wirtsbereich, der andere hat denselben engen Wirtsbereich wie der Normaltyp, macht aber größere Löcher. Das neue Experiment belehrt uns, daß die doppelt infizierte Wirtszelle, wie beim vorher diskutierten Experiment, *beide* Teilchentypen nebeneinander macht. Doch damit diesmal nicht genug, es kommen noch zwei weitere Typen zum Vorschein, mit denen die Wirtszelle niemals in Berührung geriet: Teilchen, die in jeder Beziehung „*Normaltyp*" sind (kleine Löcher, enger Wirtsbereich)

und Teilchen, die die mutativ erworbenen Spezialeigenschaften der Elternteilchen *in sich vereinen* (große Löcher, erweiterter Wirtsbereich)! Diese vom Elterntyp abweichenden Teilchen treten mit solcher Häufigkeit und Sicherheit auf, daß von Mutation als Entstehungsursache gar keine Rede sein kann. Es ist zudem nur allzu offensichtlich, daß hier ein Mischungseffekt vorliegen muß. Man erkennt das sofort, wenn man die verschiedenen Einzeleigenschaften durch passende Symbole charakterisiert:

kleine Löcher: kl	enger Wirtsbereich: e
große Löcher: gr	weiter Wirtsbereich: w

Dann stellen sich die einzelnen Teilchentypen und das Ergebnis des Experimentes folgendermaßen dar:

Elternteilchen:	kl/w	und	gr/e
Nachkommen:	kl/w	und	gr/e
und dazu:	kl/e	sowie	gr/w
	(„Normaltyp“)		(„Doppelmutante“)

Unter den Nachkommen sind also alle vier überhaupt möglichen Eigenschaftskombinationen vertreten, und zwei davon verdanken ihre Entstehung ganz einfach einer Umordnung, einer Rekombination der Charaktere, die die Elternteilchen auszeichneten. Man nennt deshalb die zu Trägern der neuen Eigenschaftskombinationen werdenden Teilchen „Rekombinanten“. Ihre Nachkommen bewahren die neuen Eigenschaftskombinationen unverändert, wenn man sie fortzüchtet.

Die Rekombination der Charaktere kann auch in umgekehrter Richtung erfolgen. Wir machen ein neues Experiment und benützen diesmal die *Rekombinanten* als Elternteilchen zur Doppelinfektion einer Bakterienzelle:

Elternteilchen:	kl/e und gr/w
Nachkommen:	kl/e und gr/w
und dazu:	kl/w sowie gr/e

Durch erneute Rekombination haben wir in den beiden zuletztgenannten Teilchentypen diejenigen wieder zurückgewonnen, die im vorhergehenden Experiment als Elternteilchen zur Infektion benutzt worden waren.

Jetzt wird auch klar, weshalb das erste Experiment dieser Serie, in dem als Elternteilchen Normaltyp und eine seiner Mutanten verwendet wurden, nur wieder diese beiden Typen als Nachkommen

lieferte und keine neuen. Andere Kombinationen der Charaktere als die bereits gegebenen sind hier nicht denkbar:

Elternteilchen: kl/e und kl/w

Nachkommen: kl/e und kl/w — und sonst nichts!

Dieses Experiment konnte deshalb auch gar keinen Aufschluß darüber geben, ob die DNS eines Phagenteilchens, wie es zunächst der Fall zu sein schien, wirklich als Einheit behandelt wird. Tatsächlich geschieht das nicht, wie die nachfolgenden Experimente zeigten. Sie erweist sich auf eine überraschende Weise als unterteilbar!

Virusgene. Wir begegnen damit auch bei Viren dem Gen (S. 60) in genau der abstrakten Gestalt, in der es sich der Wissenschaft gegenüber schon vor fast hundert Jahren zum ersten Mal bemerkbar machte. Nur geschah das an anderen Objekten, nämlich höheren Pflanzen. Das Gen erscheint als einer von vielen frei austauschbaren „Faktoren" in der Erbsubstanz eines Individuums. Die Summe seiner Erbfaktoren verleiht jedem Individuum eine Summe bestimmter Eigenschaften, die zwar nicht unbedingt alle bei ihm zum Ausdruck kommen müssen — das hängt z. T. auch von der Umwelt ab —, aber doch bei ihm oder seinen Nachkommen zum Ausdruck kommen *können*, wenn die sonstigen Bedingungen es zulassen. In unserem Beispiel war das glücklicherweise der Fall, so daß wir die Symbole unserer Formelschrift, die ursprünglich ja nur äußere Eigenschaften der Virusteilchen bezeichnen sollten, jetzt unbedenklich als Symbole für die Gene gelten lassen können, von denen diese Eigenschaften abhängen. Die Erbfaktoren oder Gene sind zunächst durch nichts anderes als durch ihre gegenseitige Austauschbarkeit als unteilbare und dadurch wiedererkennbare Einheiten definiert. Der Austausch vollzieht sich bei jeder Art von „geschlechtlicher" Zeugung, die keineswegs stets an die Vereinigung von „männlich" und „weiblich" gebunden ist. Das ist nur als Spezialfall aufzufassen. Vielmehr pflegt man in der Biologie grundsätzlich jeden Vorgang, der eine Umkombination von Genen in neu entstehenden Individuen zur Folge hat, als geschlechtlich zu bezeichnen. Die Natur hat sich damit einen Weg geschaffen, neue Typen zu kreieren, ohne auf das seltene und anscheinend auf keine Weise willkürlich zu provozierende Ereignis einer Mutation warten zu müssen. Diesem

nüchternen Zweck dient ihr die „Liebe“ in ihren vielfältigen biologischen Ausdrucksformen, und wir sehen mit Erstaunen, daß in diesem Sinne auch Virusteilchen — bloße Stoffe! — der Liebe pflegen. Wir haben sie gerade dabei beobachtet und hatten Gelegenheit, Umkombinationen von vier verschiedenen Genen zu konstatieren.

Wir müssen diesen vier Genen noch eine kurze Betrachtung widmen, damit es keine Mißverständnisse gibt. In unserer symbolischen Schreibweise hat der „Normaltyp“ die Formel kl/e (s. o.). Das Symbol „kl“ bezeichnet ein bestimmtes Gen in seiner Erbsubstanz, das Symbol „e“ ein zweites. Aus dem Normaltyp war durch Mutation einmal der Typ mit der Formel kl/w hervorgegangen, d. h. die Mutation hatte ausschließlich das Gen „e“ betroffen und nicht auch das Gen „kl“. In seiner neuen „Gestalt“ bezeichneten wir das mutierte Gen mit „w“. Zum anderen war aus dem Normaltyp durch eine zweite, ganz unabhängig eingetretene Mutation der Typ gr/e entstanden, d. h. hier hatte die Mutation ausschließlich das Gen „kl“ betroffen. Damit lernen wir noch eine zweite Eigenschaft der Gene kennen, die sie als selbständige Einheiten der Erbsubstanz charakterisiert: sie sind nicht nur unabhängig voneinander austauschbar, sondern sie mutieren auch unabhängig voneinander! Ein Gen, das durch Mutation aus einem andern hervorgeht, bezeichnet man als dessen „Allel“. In unserem Beispiel sind also „kl“ und „gr“ allele Gene (oder kurz: Allele), und ebenso „e“ und „w“. Es ist üblich, die Allele des willkürlich ausgewählten „Normaltyps“ einfach durch ein + zu bezeichnen, was wir hier aber absichtlich nicht tun wollen.

Daraus, daß man bei den besprochenen Rekombinationsexperimenten immer nur die vier Typen kl/e, kl/w, gr/e und gr/w findet, also keine Teilchen, deren Rekombinationsverhalten die gleichzeitige Anwesenheit zweier Allele *desselben* Gens in ihnen nahelegen würde (z. B. „gr“ neben „kl“ oder „w“ neben „e“), muß man schließen, daß Phagenteilchen in ihrer Erbsubstanz grundsätzlich von *jedem* Gen nur über je ein Exemplar (in der einen oder anderen allelen Form) verfügen. Ausnahmen von dieser Regel sind selten zu beobachten und brauchen uns hier nicht zu beschäftigen. Allfällige Verdoppelungen betreffen ohnehin niemals den ganzen Satz von Genen, sondern immer nur einzelne.

Experimentelle Kniffe. Ehe wir uns vom „abstrakten“ Gen zur „konkreten“ Nucleinsäurestruktur zurücktasten und uns u. a. die Bedeutung der Rekombinationsphänomene für ihren Vermehrungsmodus klarzumachen versuchen, ist es vielleicht von Interesse, noch etwas über die technische Seite der Rekombinationsexperimente zu sagen. Das wird dazu dienen, die Phagen als hervorragendes Objekt der Virusforschung erneut ins rechte Licht zu setzen und gleichzeitig dem Vorstellungsvermögen des Lesers entgegenkommen. Wie kann man denn überhaupt feststellen, was für Teilchentypen aus einer einzelnen, „gemischt“ infizierten Bakterienzelle hervorgehen?

Nichts einfacher als das! Wir nehmen eine Bakteriensuspension und fügen soviel Phagen vom Typ kl/w sowohl wie vom Typ gr/e hinzu, daß möglichst jede Zelle mindestens ein Teilchen von jedem der beiden Typen abbekommt. Die Suspension „gemischt“ infizierter Zellen wird dann so stark (mit Nährbrühe) verdünnt, daß auf einen Tropfen davon im Durchschnitt allerhöchstens noch eine der infizierten Zellen entfällt. Man verteilt darauf von dieser Verdünnung eine möglichst große Zahl einzelner Tropfen in ebensoviele Röhrchen und wartet, bis die Latenzzeit (S. 74) abgelaufen ist, d. h. bis die Zellen in den einzelnen Röhrchen geplatzt sind und ihre Phagenausbeute in die Umgebung, also in den Tropfen, in dem jede schwimmt, verstreut haben. Wenn man dann den Inhalt jedes Röhrchens auf dem Bakterienrasen je einer Testplatte verteilt, kann man an der Zahl der Löcher sehen, wieviel Phagenteilchen die einzelnen Zellen gemacht haben.

Wie aber kann man sie in die einzelnen Typen aufteilen? Wenn es sich nur um die Lochgröße handelte, wäre das kein Problem. Man zählt einfach ab, wieviel große und wieviel kleine Löcher auf jeder Platte zu finden sind. Leider können kleine Löcher aber ebensowohl vom Typ kl/e wie vom Typ kl/w herrühren, und große Löcher ebensowohl vom Typ gr/e wie vom Typ gr/w! Muß man nun von jedem einzelnen Loch Phagenteilchen abimpfen und sie auf neuen Platten austesten, um ihren Wirtsbereich zu erfahren und damit die endgültige Zuordnung treffen zu können?

Keineswegs! Wir können alle vier Typen auf ein und derselben Platte voneinander unterscheiden, wenn wir den Bakterienrasen nicht aus *einer* Sorte von Bakterien herstellen, sondern aus *zwei:*

nämlich aus einer Mischung von Zellen, von denen die einen von *allen* vorhandenen Phagentypen infiziert werden können, während die anderen nur für Phagenteilchen zugänglich sind, die das Gen „w" für „weiten Wirtsbereich" enthalten. Solche Teilchen werden an der Stelle, wo sie sich im gemischten Rasen niederlassen, auf jeden Fall *alle* Bakterien zerstören, also ein *klares* Loch erzeugen, während sämtliche Phagenteilchen mit dem Allel „e" für „engen

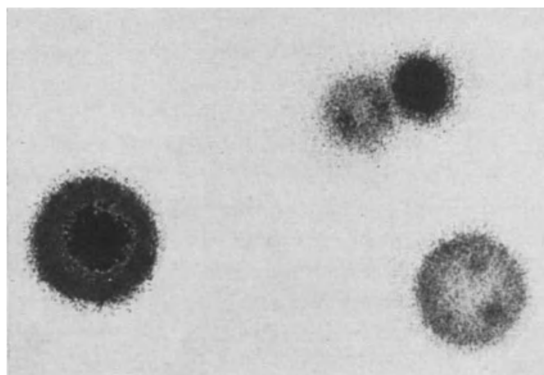


Abb. 27. Vier verschiedene Lochtypen aus einem Kreuzungsexperiment mit Phagen. Links unten: Groß, klar (Typ gr/w). Rechts unten: Groß, trüb (Typ gr/e). Links oben: Klein, trüb (Typ kl/e). Rechts oben: Klein, klar (Typ kl/w)

Wirtsbereich" an ihrem Niederlassungsort nur die Hälfte der Zellen beseitigen können und die andere Hälfte, die für sie tabu ist, übriglassen. Das erzeugte Loch wird also nicht klar, sondern bleibt deutlich sichtbar trübe. In beiden Fällen hängt die Lochgröße natürlich davon ab, ob die locherzeugenden Teilchen das Gen für „großes Loch" oder dessen Allel für „kleines Loch" enthalten. Im ganzen können somit vier verschiedene Arten von Löchern entstehen, und jede Art ist vollkommen eindeutig einem der vier Phagentypen, die das Experiment liefert, zuzuordnen:

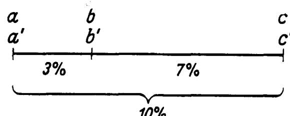
kl/w: kleines, klares Loch (Typ Elternteilchen)
gr/e großes, trübes Loch (Typ Elternteilchen)
kl/e: kleines, trübes Loch (Rekombinante, „Normaltyp")
gr/w: großes, klares Loch (Rekombinante, Typ „Doppelmutante")

Abb. 27 zeigt den Ausschnitt einer Testplatte, auf dem sich zufällig alle vier Phagentypen mit je einem Vertreter dicht nebeneinander niederließen und die entsprechenden Lochtypen erzeugten.

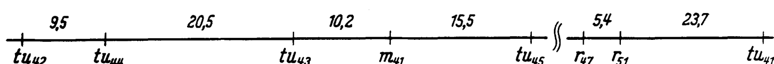
Genkarten. Nach der Entdeckung der Rekombinationsphänomene wuchs die Phagengenetik als ein exaktes Kombinationsspiel mit Genen rasch zur Spezialwissenschaft heran, was dadurch erleichtert wurde, daß man sich auf viele Erfahrungen und Interpretationen stützen konnte, die man beim Studium der Vererbungsgesetze echter Organismen schon früher gewonnen hatte. Die Phagengenetik ist vor allem deshalb von größtem Interesse, weil sie offensichtlich eine funktionelle Unterteilung der merkwürdigen Erbsubstanz DNS erlaubt und die dabei entdeckten Gesetzmäßigkeiten einen ganz neuartigen Zugang zu den Problemen eröffnen, die im vorhergehenden Kapitel immer wieder auftauchten. Man vermochte nach und nach eine ganze Menge unabhängig entstandener, jeweils durch besondere Eigenschaften ausgezeichneter Mutanten gegebener Phagen-„Normaltypen" aufzufinden und zu isolieren und gewann, indem man alle diese zusätzlich entdeckten Gene in Rekombinationsexperimente einbezog, einen immer umfassenderen Überblick über die hier waltenden Zusammenhänge.

Besondere Bedeutung erlangte dabei die Auswertung der absoluten Rekombinantenzahlen, die man bei der spontanen, intrazellulären Umordnung einzelner Phagengene in Abhängigkeit von der gewählten, immer wieder systematisch veränderten Zusammenstellung im „Kreuzungsexperiment" erhielt. Man fand z. B. bei einer Mischinfektion mit den Teilchentypen a/c' und a'/c rund 10% Rekombinanten (a/c und a'/c') unter der gesamten Ausbeute neugemachter Teilchen, bei einer Mischinfektion mit a/b' und a'/b rund 3% Rekombinanten (a/b und a'/b') und bei einer Mischinfektion mit b/c' und b'/c rund 7% Rekombinanten (b/c und b'/c'). Es fällt auf, daß 3 + 7 = 10! Hat das etwas zu bedeuten, oder ist das Aufgehen dieser aus den Rekombinationsprozenten gebildeten Gleichung reiner Zufall? Eine große Zahl weiterer solcher Experimente bestätigte immer wieder eine einfache Summierbarkeit der in % ausgedrückten Rekombinationshäufigkeiten dergestalt, daß bei einem systematischen Durchprobieren von Zusammen-

stellungen einer bestimmten Gruppe von drei Genen und ihren Allelen in der eben angedeuteten Weise die größte Rekombinationshäufigkeit sich stets als Summe der beiden kleineren ergibt. Versucht man, eine graphische Darstellung für diese Gesetzmäßigkeit zu finden, bietet sich als einfachste Lösung natürlich eine Aneinanderreihung von Strecken an, deren Länge der beobachteten Rekombinationshäufigkeit zwischen je zwei Genen entspricht, also für unser Beispiel:



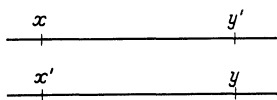
An den Streckenanfangs- bzw. -endpunkten stehen die Allelenpaare, zwischen denen der Austausch in der angegebenen Häufigkeit stattfindet. Man kann auf diese Weise, indem man immer mehr Gene in die Untersuchung einbezieht und an ein solches Diagramm mit Hilfe von Überlappungen anschließt, schließlich alle bekannten Gene eines Phagenteilchens in ihren gegenseitigen Rekombinationsbeziehungen kartographisch registrieren, was dann etwa so aussieht (Phage vom Typ T 4):



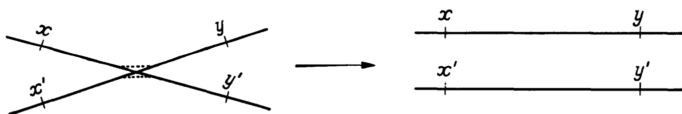
Austauschmechanismus. Das ist sehr hübsch und übersichtlich, und man fragt sich unwillkürlich, ob nicht mehr hinter einer solchen Genkarte steckt als nur eine diagrammatische Schreibweise für Austauschhäufigkeiten. Sollten damit nicht womöglich die tatsächlichen, gegenseitigen Lagebezeichnungen der Gene in der sie beherbergenden materiellen Struktur wiedergegeben sein, die dann eine *fadenförmige* Struktur sein müßte?

Das ist anscheinend in der Tat richtig geschätzt. Aus der Genetik höherer Organismen kennt man ganz entsprechende Summationsgesetze, für deren Darstellung man die linearen Diagramme überhaupt erstmalig verwendete. Nach und nach wurde es dann unbezweifelbar, daß die Gene hier wirklich in Fadenstrukturen darinsitzen, und zwar in den Kernfäden oder Chromosomen von Zellen. Auch den Mechanismus ihrer Rekombination konnte man

direkt mit dem Auge (unter Zuhilfenahme des Mikroskops) beobachten. Der Austausch spielt sich ganz einfach so ab, daß eine Stückverwechslung zwischen zwei Chromosomen stattfindet, die die auszutauschenden Gene enthalten. Hier die beiden Chromosomen:



Sie legen sich bei einer Begegnung unter geeigneten Bedingungen kreuzweise übereinander, an der Kreuzungsstelle zerreißen die Fäden und heilen mit den „falschen" Enden wieder zusammen. Wenn sich die Fäden dann trennen, ist ein Genaustausch vollzogen:



Die Lage der Kreuzungsstelle ist an kein Gesetz gebunden, sondern bleibt dem Zufall überlassen. Daher ist es offensichtlich umso wahrscheinlicher, daß die Kreuzungsstelle gerade *zwischen* zwei bestimmte, ins Auge gefaßte Genorte zu liegen kommt und nicht davor oder dahinter, je weiter diese beiden Genorte auf den Fäden voneinander entfernt sind, und umso unwahrscheinlicher, je näher sie beisammenliegen. Zwei weit auseinanderliegende Gene werden also relativ häufiger rekombinieren als zwei eng beisammenstehende. Die Rekombinationshäufigkeit ist demnach wirklich ein direktes Maß für den gegenseitigen Abstand zweier Gene im Faden, und die Diagramme sind wirklich „Abbildungen" dieser Fäden mit maßstabgerechter Eintragung und Anordnung der Genorte.

Mit Rücksicht auf diese Befunde bei höheren Organismen kann man es wagen, den Genkarten bei Phagen eine ganz entsprechende tiefere Bedeutung beizumessen. Phagen besitzen allerdings keine Chromosomen, die im Verhältnis zu einem Phagenteilchen wahre Giganten an Größe sind. Aber dessen Erbsubstanz, die DNS, hat doch auch eine fädige Struktur, die die Annahme einer linearen Genanordnung geradezu aufdrängt! Wie sonst sollten die Gene

darin aufgereiht sein? Man gelangt also zu der Vorstellung, daß bei Mischinfektionen mit verschiedenen Phagentypen ein Stückaustausch zwischen den unterschiedliche Allele tragenden DNS-Spiralen stattfindet, die von den infizierenden Phagenteilchen in die Zelle hineinbefördert werden. Dies ist eine hochinteressante Schlußfolgerung, weil sie die Bedeutung der DNS als „Erbsubstanz" erneut hervorhebt und eigentlich erst ins rechte Licht rückt. Denn während die Chromosomen außerordentlich komplexe Superstrukturen sind, die sich aus vielen chemischen Komponenten, u. a. auch DNS, zusammensetzen, ist die Erbsubstanz der Phagenteilchen anscheinend *reine* DNS, also auch im chemischen Sinne eine wirkliche, definierte Substanz, und sie zeigt trotzdem noch das von den Chromosomen her bekannte genetische Grundphänomen einer funktionellen Unterteilbarkeit in unabhängig austauschbare und unabhängig mutierende, linear angeordnete Gene.

Damit fangen aber auch die Schwierigkeiten schon wieder an. Bei den Chromosomen ist ein Stückaustausch nicht so schwer vorzustellen, wenn man berücksichtigt, daß diese komplizierten Erbapparate aus zahllosen, oft deutlich sichtbaren Scheiben verschiedener chemischer Materalien zusammengebaut sind. Es ist unter diesen Umständen denkbar, daß die Scheiben nicht besonders fest zusammenhängen, so daß Brüche und erneute Wiedervereinigungen abgerissener Enden nicht allzu befremdlich dünken müssen. Bei den DNS-Spiralen aber binden sich, soviel man weiß, die für den längsgerichteten Zusammenhalt der Struktur verantwortlichen Atome durch die ganze Fadenlänge hindurch mit immer gleichbleibend starken Kräften („Hauptvalenzen"), wie sich das für ein echtes Molekül gehört. Es gibt keinerlei chemischen Anhaltspunkt für das Vorhandensein von Lockerstellen, die für Brüche usw. prädestiniert sein könnten. Dabei müßten die Lockerstellen sogar in großer Zahl gleichmäßig über die ganze Fadenlänge verteilt sein, wie beim Chromosom, damit die proportionale Beziehung zwischen Rekombinationshäufigkeit und Genabstand als plausibelste Deutung der Rekombinationsphänomene diskutabel bleibt! So „einfach" wie bei den Chromosomen kann der Stückaustausch bei den DNS-Spiralen offenbar kaum vonstatten gehen.

Das zeigt auch alsbald ein weiteres, experimentelles Ergebnis. Wenn man die Zeichnungen zur Rekombination zwischen Chromosomen auf S. 144 noch einmal ansieht, erkennt man, daß der angegebene Mechanismus aus jedem Rekombinationsakt stets zwangsläufig *beide* Rekombinanten nebeneinander hervorgehen läßt. Das steht in voller Übereinstimmung mit genetischen Experimentalergebnissen bei Organismen, die über *Chromosomen* als Genträger verfügen. Bei den Phagen ist das aber nicht so! Zwar findet man, wenn man die Teilchenausbeuten *sehr* vieler gemischt infizierter Bakterien zusammenzählt und dann die prozentualen Anteile der beiden Rekombinanten an der gesamten Teilchenzahl berechnet, daß sie gleich sind. Untersucht man aber die Teilchenausbeuten *einzelner* Zellen, wie beschrieben (S. 140), dann erweisen sie sich als ganz und gar nicht gleich. Aus der einen, geplatzten Zelle kommt der eine Rekombinantentyp in besonders großer Zahl hervor, während der andere kaum vertreten ist, bei der nächsten Zelle ist es vielleicht gerade umgekehrt. Die gleiche Häufigkeit bei der Summierung sehr vieler Einzelausbeuten ist also ein rein statistischer Effekt, und deshalb ohne wesentliche Bedeutung für unser Problem, das sich nur darum dreht: Wie ist der *Mechanismus* des Austausches beschaffen, was geschieht in der gemischt infizierten Zelle, wo der Mechanismus operiert? Es sieht so aus, als wäre der Mechanismus des Genaustausches zwischen DNS-Spiralen in keiner Weise mit dem Chromosomenmechanismus gleichzusetzen, denn sonst könnten so starke Schwankungen der Häufigkeit zusammengehöriger Rekombinanten nicht vorkommen.

Man kann indessen die Situation doch noch für einen Austauschmechanismus analog zum Chromosomenmechanismus zu retten versuchen und die ungleiche Rekombinantenhäufigkeit als einen Sekundäreffekt erklären, durch den die (vorausgesetzte) Tatsache, daß der Mechanismus sehr wohl stets beide Rekombinanten zugleich entstehen läßt, nachträglich wieder verwischt wird. Um das deutlich zu machen, greifen wir wieder auf die DNS-„Pfütze" vom vorhergehenden Kapitel zurück (S. 124). Wenn ein Mechanismus selbständiger Verdoppelung der DNS-Spiralen gilt, z. B. nach dem früher angegebenen Modell (S. 104), müssen wir in der Pfütze einen sich selbst überlassenen Haufen von 40—80 DNS-

Spiralen erblicken, die sich unaufhörlich dem Verdoppelungsgeschäft hingeben, solange sie nicht durch den Reifungsmechanismus (S. 127) herausgefischt werden. Während dieser Zeit der Ungebundenheit hätten sie aber auch die beste Gelegenheit zu sexueller Promiscuität, d. h. dazu, Stücke untereinander auszutauchen, und zwar, wie angenommen werden soll, auf ganz analoge Weise, wie Chromosomen das tun. Es *entstehen* also wohl jedesmal *zwei* „reziproke" Rekombinanten-Spiralen. Wenn jedoch der Reifungsmechanismus *blind* in der Pfütze herumfischt, besteht keinerlei Garantie dafür, daß auch beide Arten von Rekombinanten-Spiralen genau in gleicher Zahl daraus *entnommen* und zu kompletten Phagenteilchen gemacht werden. Die Technik der genetischen Klassifizierung erfaßt aber natürlich nur komplette Phagenteilchen und nicht das, was an genetischem Material noch unverarbeitet in der Pfütze zu finden ist, wenn die Zelle platzt. Eine vollkommen befriedigende Ausrede ist dies allerdings nicht, denn die Häufigkeit zusammengehöriger, „reziproker" Rekombinanten ist oft so unterschiedlich, daß nach wie vor sehr ernsthaft zu erwägen ist, ob der Mechanismus des Genaustausches zwischen DNS-Spiralen nicht ganz grundsätzlich anders operiert als bei Chromosomen.

Schlußfolgerungen. Auf weitere experimentelle Einzelheiten aus der Phagengenetik, die in die gleiche Richtung deuten, kann hier nicht eingegangen werden. Der Zweck dieses Kapitels ist erfüllt, wenn es dem Leser gezeigt hat, daß die Phagengenetik neben dem chemisch-physikalischen (S. 106) noch einen zweiten ganz wesentlichen Aspekt vermittelt, unter dem sich das Problem des Zusammenhanges zwischen Nucleinsäurestruktur und -funktion darbietet. Die genetischen Experimente geben eine Möglichkeit, aus der Beobachtung *funktioneller Beziehungen* auf die *materielle Struktur* zurückzuschließen, von der diese Funktionen ausgehen, während chemische und physikalische Experimente zuerst eine *Struktur* ermitteln und daraus gewisse *Funktionen* ableiten, die eine solche Struktur entfalten könnte. Wie beim Tunnelbau wird der Berg des Ungewissen hier von zwei Seiten rüstig angebohrt, und „vor Ort" glaubt man die Hammerschläge von drüben bereits zu hören, ein Zeichen dafür, daß man sich auf denselben Punkt zubewegt. Vielleicht ist der Durchbruch wirklich bald geschafft.

Bauen wir das von der Phagengenetik erarbeitete Bild in unsere bisherigen Überlegungen ein, dann ergibt sich nunmehr folgende Überschau: Die genetische „Information“, über die ein Virusteilchen verfügt, und die seine identische Reproduktion in der Wirtszelle sichert, ist wahrscheinlich vollständig in einer einzigen, materiellen Komponente des Teilchens gespeichert. Es handelt sich bei dieser Komponente um eine chemisch definierte, sehr hochmolekulare Substanz mit dem klassifizierenden Namen „Nucleinsäure“.

Die Symbolisierung der Information erfolgt durch unterschiedliche Sequenzen der diversen Bauelemente, aus denen sich die fadenförmigen Moleküle dieser Nucleinsäure zusammensetzen. Falls die gesamte weiterzugebende Information in einem einzigen Nucleinsäuremolekül untergebracht ist, stellt dieses gleichsam einen Satz mit bestimmtem, fest umrissenem Sinngehalt dar.

Die einzelnen „Wörter“ dieses Satzes werden durch Unterabschnitte des langen Fadens repräsentiert, die Gene heißen. Wie jedes Wort in einem Satz seinen festen Platz hat, so auch jedes Gen im Nucleinsäurefaden. Jedes Gen kann aber unter bestimmten Bedingungen gegen ein anderes, ihm ähnliches ausgetauscht werden, wodurch das Nucleinsäuremolekül eine genetisch (aber leider noch nicht chemisch) wohldefinierte *Struktur*änderung, die Information eine entsprechende, mehr oder weniger ausgeprägte *Sinn*änderung erfährt. Das ergibt sich aus direkt feststellbaren, gesetzmäßigen und bleibenden Eigenschaftsänderungen aller Virusteilchen, in die eine dergestalt veränderte Information eingebaut wird (Rekombinanten!).

Die Gene hinwiederum müssen, als die „Wörter“ der von Generation zu Generation weitergegebenen Information, aus einzelnen „Buchstaben“ bestehen, die innerhalb des Wortes, das sie bilden, ebenso ihren genau festgelegten Platz beanspruchen wie die Wörter innerhalb des Satzes. Zur Bildung von Buchstaben für Genwörter stehen vier Zeichen in Gestalt von vier verschiedenen Nucleotidbausteinen zur Verfügung. Da sicherlich mehr als nur vier Buchstaben gebraucht werden, können nur in der Reihenfolge ein für allemal feststehende, mehr oder weniger umfangreiche *Gruppen* aus diesen vier Zeichen dazu dienen, die vielen benötigten Buchstaben zu bilden. Jemandem, der scharf genug

mitgedacht hat, wird vielleicht schon der Gedanke gekommen sein, daß unter den gegebenen Umständen auch noch Zeichen dafür verwendet werden müßten, um sowohl die buchstabenbildenden Zeichengruppen als auch die Genwörter voneinander abzuteilen. Sonst würde die Information, angesichts der gleichmäßig durchlaufenden Kettenstruktur eines Nucleinsäuremoleküls, niemals klar leserlich sein können. Auch das schon früher (S. 107) zum Vergleich herangezogene Morsealphabet verwendet ja in Wirklichkeit nicht zwei, sondern drei Zeichen, nämlich Punkt, Strich und Pause. Eine vollkommen kontinuierliche Folge von Punkten und Strichen, ohne unterteilende Pause hinter jeder Zeichengruppe, könnte auch der geschickteste Telegraphist nicht mehr eindeutig entziffern.

Über die Art, wie solchen Erfordernissen in der Nucleinsäureschrift Rechnung getragen wird, weiß man freilich noch gar nichts. Wohl aber scheint es auf Grund besonders empfindlicher Rekombinationstests bei Phagen bereits möglich, ungefähr abzuschätzen, durch wieviel Nucleotidbausteine die kleinste Einheit der Informationsschrift, also wahrscheinlich so etwas wie ein „Buchstabe", repräsentiert wird. Man kommt dafür auf etwa ein Dutzend Nucleotide, während die Niederschrift der gesamten Information für ein Phagenteilchen 200000 Nucleotide erfordert (d. h. eigentlich Nucleotid*paare*, wenn man die Doppelspiralstruktur berücksichtigt)!

Es wird niemandem entgangen sein, daß die Gesetzmäßigkeiten der Phagengenetik nicht nur Licht werfen auf die Technik der Speicherung von Informationen in Nucleinsäurestrukturen, sondern auch auf den Mechanismus, mit Hilfe dessen von einer gegebenen Struktur dieser Art beliebig viele Kopien hergestellt werden. Dem Phänomen der Genrekombination muß ein Mechanismus zugrundeliegen, der nichts anderes sein kann als ein Teilstück desjenigen Mechanismus, der die Herstellung von Kopien besorgt. Es läßt sich unzweideutig zeigen, daß die Genrekombination schon während der Eclipse beginnt, also während der Zeit, da die infizierte Zelle noch keine fertigen Virusteilchen enthält, sondern nur zunehmende Mengen von Virusnucleinsäure (S. 121). Ebenso sicher ist bewiesen, daß einmal fertiggestellte Virusteilchen innerhalb der Zelle wirklich in jeder Beziehung passiv bleiben,

also auch keinen gegenseitigen Austausch von genetischem Material mehr vollziehen. Dieser Vorgang kann deshalb nur dort stattfinden, wo in der Zelle unaufhörlich neue Kopien von Virusnucleinsäure gemacht und dem sie verbrauchenden Reifungsmechanismus nachgeliefert werden — d. h. in der Kopieranstalt selbst!

Wenn die intrazelluläre DNS-Pfütze (S. 124) der Ort der DNS-Reduplikation wäre, müßte sie somit auch der Ort sein, wo die Rekombination erfolgt. In der Tat lassen sich die wichtigsten quantitativen Details aller beobachteten Rekombinationseffekte durch eine mathematische Theorie erklären, die den Inhalt dieser Pfütze als ein Völkchen, eine „Population", von DNS-Spiralen betrachtet, die sich nicht nur unentwegt selbsttätig verdoppeln, sondern sich auch unentwegt miteinander paaren und dabei Gene austauschen. Das ist gewiß eine Vorstellung von bestechender Einfachheit, denn sie scheint zwei überaus wichtige Erfahrungskomplexe anschaulich unter einen Hut zu bringen. Das Durcheinander in diesem Spaghettihaufen freilich würde nicht gerade kleiner, wenn hier jeder Faden, statt sich nur um seine eigene, wegen seiner vergleichsweise enormen Länge gar nicht einfache Reduplikation zu kümmern, auch noch jederzeit bereit wäre, mit einem beliebigen Nachbarn im mehr oder weniger buchstäblichen Sinne anzubandeln und ein Techtelmechtel zu beginnen. Der ohnehin schon stark überforderte Reifungsmechanismus hätte es noch schwerer, trotz seiner partiellen Blindheit (S. 147) immer wieder DNS-Spiralen zu erwischen, die im Moment auf keine Weise engagiert sind. Tatsächlich arbeitet er aber mit erstaunlicher Regelmäßigkeit und Geschwindigkeit. In jeder Minute können gut und gern dreißig neue Teilchen fertig werden!

Daß sich hier mancherlei unserer Einsicht noch vollkommen entzieht, kann man übrigens auch daraus entnehmen, daß Mischinfektionen mit Virus keineswegs immer so verlaufen, daß Rekombinanten entstehen oder wenigstens *beide* infizierenden Teilchentypen vermehrt werden. Sehr oft findet man, daß ein bestimmter Teilchentyp die Vermehrung eines bestimmten anderen in der gleichen Zelle vollkommen unterdrückt. Man spricht dann von „Interferenz". Wie dieses Phänomen zu erklären ist, geht aus den bisher angeführten Vorstellungen in keiner Weise hervor und läßt sich derzeit überhaupt noch nicht sehr deutlich erkennen.

Nichterbliche Veränderungen (Modifikationen). Es darf nicht vergessen werden darauf hinzuweisen, daß Bakteriophagen bisher die einzigen Virustypen sind, mit denen man vollkommen einwandfreie genetische Experimente machen kann. Pflanzenpathogene Viren sind in dieser Beziehung ziemlich hoffnungslos, so daß man nicht weiß, ob ihre Nucleinsäure funktionell unterteilbar ist, d. h. mehrere Gene einbegreift oder nicht. Bei tierpathogenen Viren wurden zwar ähnliche Rekombinationseffekte nach Mischinfektionen beobachtet wie bei Phagen, doch ist ihre Deutung nicht über jeden Zweifel erhaben.

Weshalb, das läßt sich wiederum mit Phagen am besten illustrieren. Es geschieht gar nicht selten, daß bei Mischinfektionen recht merkwürdige „Irrtümer“ passieren, indem in der Zelle neu hergestellte DNS-Spiralen von einer bestimmten genetischen Konstitution versehentlich in die falschen Proteinhüllen „verpackt“ werden. Bei einer Mischinfektion mit Teilchen von verschiedenem Wirtsbereich (S. 113) entstehen so z. B. vereinzelt neue Teilchen, die einen Wirtsbereich haben, den sie auf Grund ihrer Erbmasse gar nicht haben dürften. Das läßt sich ganz leicht daran erkennen, daß solche Virusteilchen, wenn sie einen bestimmten Zelltyp infizieren, *ausschließlich* Nachkommen haben, für die dieser Zelltyp tabu ist. Dem Elternteilchen hatte also nur seine nicht zur darinsteckenden DNS passende Proteinhülle einmalig einen Zugang zu diesem Zelltyp verschafft. Die eingedrungene DNS aber vermittelte der Zelle dann konstitutionsgemäß die Information, nichts als Teilchen mit der wirklich zu ihr gehörigen Proteinhülle zu machen, also einer Proteinhülle, die sich *nicht* als Schlüssel zur Aufschließung der Wand des fabrizierenden Zelltyps eignet.

Solche Erfahrungen unterstreichen erneut, daß die gesamte Information über die Eigenschaften, die eine neue Virusgeneration haben soll, in der Nucleinsäure des Elternteilchens steckt und nicht in dessen Proteinhülle. Die mag beschaffen sein wie sie will, vererbt wird nichts von ihren strukturellen Eigentümlichkeiten. Während sich bei Phagenteilchen solche Fälle von genetisch nicht fixierten Mischungen äußerer Eigenschaften klar erkennen lassen, ist das bei tierpathogenen Viren aus technischen Gründen viel schwieriger. Mag man deshalb auch mit ihnen bei Mischinfektionen unter der Nachkommenschaft „Rekombinanten“ erhalten

— es läßt sich immer einwenden, daß das vielleicht nur Teilchen sind, die eine an ihnen feststellbare Mischung von Eigenschaften ihrer Eltern nicht einer Mischung von deren Genen verdanken, sondern anderen Effekten. Erst wenn bewiesen werden kann, daß jedes Teilchen mit gemischten Eigenschaften stets nur Nachkommen erzeugt, die die gleiche Eigenschaftsmischung aufweisen, darf man überzeugt sein, daß wirklich ein Genaustausch stattgefunden hat.

Es kommt bei Phagen vor, daß die Zelle sich am Aufbau der neuen Virusgeneration auch auf spezifischere Weise beteiligt als durch bloße Arbeitsleistung. Unter Umständen kann sie anscheinend direkt etwas von ihrer spezifisch strukturierten Nucleinsäure beisteuern, also Gene. Wenn eine echte Rekombination zwischen genetischem Material des Virus und genetischem Material der Zelle stattfindet, hat das zur Folge, daß auch ohne Mischinfektion Virusteilchen mit neuen, vererblichen Eigenschaften in größerer Menge produziert werden. Das wurde schon früher kurz angedeutet (S. 120). Die Rekombination bleibt in diesem Falle allerdings einseitig, denn man sieht zwar, daß einige Virusteilchen etwas von der Zelle erhalten haben müssen, man sieht aber nicht, was die Zelle im Austausch dafür von den Virusteilchen erhielt, denn da sie Virus produziert, ist sie einem alsbaldigen Tode verfallen und kann in Ermangelung von Nachkommen nichts mehr über ihre neue genetische Konstitution verraten.

Hinzu kommt die Möglichkeit eines Zellbeitrages nicht-genetischer Natur. Er äußert sich z. B. darin, daß ein gegebener Phagentyp bei einem Wechsel des Wirtszelltyps u. U. seine Eigenschaften plötzlich bei praktisch hundert Prozent der Nachkommen ändert. Man braucht aber nur zum ursprünglichen Wirtszelltyp zurückzukehren, dann ist alles wieder beim alten, die Eigenschaftsänderungen sind wie weggeblasen und können also nicht genetisch fixiert gewesen sein. Man sagt, der neue Wirtszelltyp habe einen „modifizierenden“ Einfluß ausgeübt und nennt Virusteilchen mit so jederzeit rückgängig zu machenden Veränderungen ihrer Eigenschaften „Virusmodifikationen“. Auch bei echten Organismen aller Art kennt man Modifikationen, die ihre Entstehung stets besonderen Umwelteinflüssen verdanken und wieder verschwinden, wenn die betreffenden Einflüsse wegfallen. Es scheint wirklich

verblüffend, wie viele biologische Phänomene bereits an den unbelebten Viren zu beobachten sind, doch wird das vielleicht den Leser jetzt nicht mehr ganz so überraschen, nachdem er Schritt für Schritt den richtigen Blickpunkt für die tieferen Zusammenhänge gewonnen hat.

Maskiertes Virus. Das Kapitel „Liebesleben der Virusteilchen“ wäre nicht vollständig ohne einen Abschnitt, der eine besonders eigenartige Erscheinungsform desselben zum Gegenstand hat. Bis jetzt mußte es immer so erscheinen, als wäre der Tod einer Zelle jedesmal besiegelt, wenn sie mit Virus infiziert wird. Das braucht aber nicht unbedingt so zu sein. Virus und Zelle können sich bei dieser Gelegenheit auch die Hand zum Lebensbunde reichen, zu einem oft ziemlich prekären Bunde freilich.

Manche Phagentypen scheinen ihren Wirtszellen nichts zu tun, wenn man sie mit ihnen zusammenbringt. Sie werden zwar adsorbiert (S. 79) und befördern auch ihre DNS in die Zelle hinein, aber die Zelle benimmt sich, als wäre ihr das vollkommen gleichgültig. Sie teilt sich munter weiter und bringt ungezählte, scheinbar vollkommen gesunde und normale Tochterzellen hervor. Doch sie alle tragen in Wirklichkeit eine Höllenmaschine im Leib, die jederzeit losgehen kann. Man braucht solche Zellen, die Nachkommen einer, wie man glauben möchte, erfolglos mit Virus infizierten Mutterzelle sind, nur in gewisse Lebensbedingungen zu bringen, die ihrem Wohlbefinden abträglich sind, dann ist plötzlich in ihrem Inneren der Teufel los. Als wären sie soeben erst von einem Schwarm bösartiger Phagen überfallen worden — wovon aber gar keine Rede sein kann! —, schalten sich ihre Fließbänder um und machen Phagenteilchen in Menge, bis die Zellen platzen. Die Phagenteilchen, die herauskommen, stimmen im Typ vollkommen mit jenem Teilchen überein, das viele Generationen zuvor sein Pulver scheinbar vergeblich verschoß, als es die Urahne der geplatzten Zellen attackierte. Wie ist das alles zu erklären?

Offenbar vermochte die in die Urahne hineinbeförderte Virus-DNS nicht sofort die Herrschaft über deren Fließbänder an sich zu reißen. Sie fuhren friedlich fort, für den häuslichen Bedarf zu sorgen, und so blieb es auch in den Tochterzellen. Das Zellarchiv mit seinen darin aufbewahrten Kochrezepten behielt die Oberhand

und alles richtete sich danach. Die eingedrungene Virus-DNS aber wurde deshalb doch keineswegs vernichtet, nicht einmal vollkommen links liegen gelassen. Sie brachte es irgendwie fertig, sich im Archiv einzunisten und sogar dafür zu sorgen, daß jedesmal, wenn bei einer Zellteilung das althergebrachte Archivmaterial kopiert wurde, auch von ihr eine Kopie gemacht und an die Tochterzelle weitergegeben wurde. Auf diese Weise bekamen alle Nachkommen der Urahne ein Archiv, in dem stets das Rezept zur Herstellung von Phagenteilchen eines ganz bestimmten Typs originalgetreu aufbewahrt blieb, wiewohl keine der Zellen Gebrauch davon machte, solange es ihr wohl erging. Die Chance dieses Rezeptes kam erst, als Störungen ein offenbar doch recht labiles Gleichgewicht umwarfen. Jetzt arbeitete alles nach seinem Kommando, der verderbliche Weg in die Sackgasse wurde beschritten, und damit nahte für alle Zellen das Ende heran. Jede produzierte noch rasch einige hundert Phagenteilchen, um dann zu platzen und den Geist endgültig aufzugeben — den Lebensgeist des chemischen Spiels mit verteilten Rollen!

Dieses komplexe Phänomen, das man unter dem Begriff „Lysogenie“ zusammenfaßt, bezeichnet zweifellos wiederum die zentrale Rolle der Nucleinsäure als Speichersubstanz für genetische Informationen. Es ist vollkommen sicher, daß keine der „lysogenen“, also latent mit Virus infizierten Zellen, auch nur ein einziges, komplettes Virusteilchen in ihrem Inneren beherbergt, solange es ihnen allen gut geht. Nicht einmal eine Spur von virusspezifischem Protein läßt sich in ihnen nachweisen. Hier wird also tatsächlich von Zellgeneration zu Zellgeneration eine sehr konkrete Information über die Herstellung gar nicht vorhandener Gebilde unverändert weitergegeben, die aber nichtsdestoweniger beliebig lange vollkommen stumm bleibt, von der keinerlei definitiver Gebrauch gemacht wird! Die Information muß in etwas darinstecken, das auf keinen Fall ein komplettes Virusteilchen sein kann, also vermutlich in einem Nucleinsäuremolekül von ganz bestimmter Struktur, das, der Zelle einmal einverleibt, Anschluß an deren eigenen Erbapparat findet und hier nur noch die eine seiner beiden Hauptfunktionen erfüllt, d. h. für die Herstellung identischer Kopien seiner selbst zu sorgen. Die andere Hauptfunktion des Nucleinsäuremoleküls, nämlich der in seiner Fein-

struktur symbolisch niedergelegten Information auch Geltung zu verschaffen, ist offenbar nicht zwangsläufig mit der ersten gekoppelt. Sie kann über beliebig viele Verdoppelungsschritte hinweg ruhen. Ob sie allerdings wirklich vollständig ruht oder ob Ansätze dazu, in Gang zu kommen, von der gesunden Zelle nur immer wieder im Keime erstickt bzw. in ihren Auswirkungen rückgängig gemacht werden, weiß man noch nicht. Manches läßt sich so an, als wäre in dieser Richtung eine Erklärung für die scheinbare Dissoziation der zwei Hauptfunktionen zu suchen.

Über Lysogenie und alles, was dazugehört, wäre ein Buch für sich zu schreiben. Wir mußten uns hier mit dem begnügen, was davon für unseren Gedankengang ganz unentbehrlich ist und zugleich abermals zeigt, wie eng die biologisch-biochemischen Probleme der „Fortpflanzung" im allgemeinsten Sinne auf dem zellulären Niveau bereits eingekreist sind. Wo immer man hier hingreift, stößt man darauf, erkennt sie auch in den seltsamsten Verkleidungen wieder und vermag sie mit vielen eindrucksvollen Experimenten daraus hervorzuholen. Noch vor gar nicht langer Zeit hätte man lysogene Zellen einfach für Zellen gehalten, die „maskiertes" Virus enthalten (weil es als solches in ihnen nicht nachweisbar ist) und sich mit dieser „Erklärung" teils zufriedengegeben, teils notgedrungen begnügt. Heute ist man soweit, solchen Erscheinungen experimentell auf den Grund gehen zu können und entdeckt dabei stets sehr rasch, in welchen und in wie engen Beziehungen alles zueinander steht, was sich in Zellen überhaupt ereignen kann. Die Natur spielt der Wissenschaft dort nur ein Thema mit Variationen vor und — glücklicherweise für unseren ungeduldigen Erkenntnisdrang — nicht immer wieder ganz neue Symphonien.

„Maskiertes" Virus findet sich nicht nur in Bakterienzellen, sondern auch in höheren Organismen und ist u. U. an sehr merkwürdigen Umwegen maßgeblich beteiligt, auf denen es zu einer Übertragung tierpathogener Viren kommen kann. Das Virus der Schweineinfluenza z. B. wird von einem Lungenwurm, der im akut erkrankten Tier parasitiert, aufgenommen und gelangt so auch in dessen Eier. Die Eier gehen durch den Verdauungskanal des Schweines ins Freie ab und werden hier von einem Regenwurm gefressen. In diesem schlüpfen die Larven des Lungenwurms

aus, machen bestimmte Entwicklungsstadien durch und warten dann darauf, daß der Regenwurm von einem Schwein gefressen wird. Nach Absolvierung zweier weiterer Entwicklungsstadien gelangen sie so wieder in die Schweinelunge, wo sie vollends erwachsen werden. Noch erkrankt jedoch das von virushaltigen Lungenwürmern befallene Schwein nicht an Influenza. Es muß erst eine für sich allein völlig harmlose Stimulierung hinzukommen, nämlich eine zusätzliche Infektion des Schweins mit einem bestimmten Bazillus, und außerdem darf das alles nicht gerade im Mai, Juni, Juli oder August geschehen. Sind sämtliche Vorbedingungen erfüllt, dann bricht die Influenza plötzlich aus, und es erscheint ein voll infektiöses Virus, das nun auch direkt von Schwein zu Schwein übertragbar ist. Auf seinem langen Wege über die beiden Zwischenwirte aber bleibt es eigentümlicherweise jedem direkten Nachweis durch Infektionstest (S. 36) entzogen. Die Zwischenwirte Lungenwurm und Regenwurm scheinen kein aktives Virus zu enthalten, und doch sind sie imstande, die Infektionskrankheit zu übertragen und zu verbreiten. Auf welche Weise die Virusmaskierung in diesem Falle erfolgt, läßt sich nicht angeben. Der Leser wird einsehen, daß hier nicht gerade das geeignete Objekt für entsprechende Studien vorliegt, so interessant der ganze Vorgang als solcher auch ist. Lysogene Bakterienzellen sind da doch vorzuziehen.

Es ist nicht unwichtig darauf hinzuweisen, daß im Übertragungsmechanismus des Virus der Schweineinfluenza eine Regel durchbrochen wird, nach der ein bestimmtes Virus immer nur auf eine oft äußerst enge Auswahl von Wirtszellen angewiesen sein sollte. Hier finden wir, daß ein und dasselbe Virus von ganz außerordentlich verschiedenen Organismen beherbergt werden kann, was vermutlich nicht abgeht, ohne daß es von den Zellen dieser Organismen wirklich aufgenommen wird. Ob darin stets auch eine tatsächliche Vermehrung des Virus stattfindet oder ob dieser Vorgang auf Schweinezellen beschränkt bleibt, ist unbekannt. Indessen kennt man besonders krasse Fälle, in denen die Vermehrung ein und desselben Virus in zwei Wirtsorganismen objektiv nachgewiesen werden konnte, die so verschieden voneinander sind wie nur möglich: im Insekt und in der Pflanze! Pflanzenpathogene Viren werden von Insekten, die erkrankte

Pflanzen anbohren und ihren Saft saugen, sehr oft zugleich mit dem Saft aufgenommen. Stechen diese dann gesunde Pflanzen an, so können sie sie mit Virus infizieren. Meist verliert sich die Infektiosität solcher Insekten sehr rasch, wenn man sie für eine Weile von infizierten Pflanzen fernhält. In gewissen Fällen bleiben sie jedoch über mehr als zwanzig Generationen hinweg infektiös, obwohl sie inzwischen niemals wieder mit einer infizierten Pflanze in Berührung kamen. Das Virus muß also über die Eier auf jede folgende Insektengeneration übertragen werden, und es muß sich zugleich in den Insekten weiter vermehrt haben, sonst wäre es schon lange vor Erreichung der zwanzigsten Generation durch Verdünnung aus den Tieren verschwunden. Die Vermehrung des Virus läßt sich auch direkt im einzelnen, künstlich mit dem Pflanzenvirus infizierten Insekt nachweisen. Die infizierten Insekten zeigen übrigens meist keinerlei Krankheitserscheinungen, im Gegensatz zu den Pflanzen.

Wir würden uns über die offenkundige Durchbrechung der Spezifitätsregel gerade hier, bei pflanzenpathogenen Viren, zunächst nicht allzu sehr wundern, denn wir wissen, daß ein großer Teil der Fälle, in denen Viren eine sehr strikte Auswahl unter möglichen Wirtszellen treffen, sicherlich auf die Einschaltung spezifischer Rezeptorsubstanzen in den Infektionsmechanismus zurückzuführen sind, die für die Infektion von Pflanzenzellen keine Rolle spielen (S. 97). Allerdings ist trotzdem keineswegs jedes Pflanzenvirus für jede Pflanze infektiös! Aber im vorliegenden Falle müssen doch nicht nur Pflanzen-, sondern auch Insektenzellen vom Virus infiziert werden, und da könnten Rezeptorsubstanzen sehr wohl wichtig werden. „Paßt“ ein solcher sowohl im Insekt wie in der Pflanze vermehrbarer Virustyp also zwar auf eine Rezeptorsubstanz der Insektenzelle, jedoch ohne daß von dieser speziellen Eigenschaft Gebrauch gemacht wird, wenn gerade die Pflanze mit der Vermehrung an der Reihe ist? Werden, obwohl das Insekt nicht zu erkranken scheint, doch immerhin diejenigen seiner Zellen zerstört, die das Virus produzieren? Das ist alles noch gänzlich unbekannt. Immerhin darf man die Existenz solcher janusköpfiger Virustypen auch als einen Hinweis darauf nehmen, wie sehr der Prozeß der Virusvermehrung mit jenen hier ausführlich diskutierten, tragenden Funktionen

verknüpft ist, auf denen sich alle Lebenserscheinungen aufbauen und die daher eigentlich in jeder beliebigen Zelle gegeben sein müssen.

VI. Des Pudels Kern

Gibt es wirklich autokatalytische Reproduktionsmechanismen? Durch die vielfältigen Erörterungen über die Vermehrungsweise der Erbsubstanz DNS, dieses biologisch-biochemische Zentralproblem, wird der Leser genügend Verständnis für die Gründe gewonnen haben, weshalb man einen autokatalytischen Kurzschlußmechanismus gerade hier so sehr bevorzugt. Es ist deshalb an der Zeit, der bisherigen Katechisierung auf dieser Grundlage eine kleine Belastungsprobe folgen zu lassen, die in der Diskussion einiger ketzerischer Zweifel an den allein seligmachenden Qualitäten und vor allem an der Durchführbarkeit eines solchen Kurzschlußmechnismus bestehen soll. Andeutungen in diesem Sinne sind schon mehrfach gefallen. Aber erst die Betrachtung einiger weiterer experimenteller Ergebnisse, die sich unmittelbar auf das genannte Problem beziehen, ist wirklich geeignet, unsere Kritik zu wecken, und sei es nur dadurch, daß sie uns zeigt, wie viele Fakten es tatsächlich zu berücksichtigen gibt, wenn man offenbare, geschweige denn verdeckte Widersprüche bei einer auch nur vorläufigen theoretischen Durchdringung der Gesamtsituation vermeiden will.

Ursprünglich hatte man einen autokatalytischen Vermehrungsmechanismus für eine biologisch-biochemische Einheit angenommen, die sogar noch komplexer ist als die DNS, nämlich für das Virusteilchen *als Ganzes* (S. 60). Doch mußte man bei der Überprüfung schon des ersten, dem Experiment zugänglich gewordenen, konkreten Beispiels einsehen lernen, daß dieses Ganze bei der Vermehrung nicht erhalten bleibt (S. 93) und daß deshalb alle Versuche verfehlt waren, aus der Struktur des Virusteilchens ableiten zu wollen, wie es seine exakte Kopierung unmittelbar und ohne wesentliche äußere Hilfsmechanismen oder Umwege selbst besorgen könnte. Es ist also eigentlich nur eine Flucht nach vorn, wenn wir, an dieser Stelle durch Tatsachen besiegt, einfach daran festhalten, daß für eine *Komponente* des Teilchens

(DNS!) noch immer gelten soll, was für das *ganze* Teilchen nicht mehr gilt. Sagt uns doch nur ein Gefühl, es müsse irgendwo einmal Schluß sein mit Zerlegung und Aufteilung eines zu reproduzierenden Ganzen.

Darüber ließe sich sehr wohl streiten. Keinesfalls darf man sich jedenfalls dazu verleiten lassen anzunehmen, das Ende der Zerlegung könne „unmöglich" anderswo liegen als da, wo es für das eigene Vorstellungsvermögen am besten hinzupassen scheint. Nichts spricht absolut dagegen, daß — nach der Zerlegung des infizierenden Virusteilchens — auch dessen Nucleinsäure eine Zerstückelung durch die aufnehmende Zelle erfährt und damit ihre strukturelle Individualität verliert. Es ist sogar recht wahrscheinlich, daß die Zelle, die nur aus und von chemischen Umsetzungen lebt, jene in der Nucleinsäurestruktur chiffrierten „Informationen" auf gar keine andere Weise zu „lesen" vermag als dadurch, daß sie die Fäden als chemische Agenzien behandelt und in chemische Reaktionen einbezieht, die deren Struktur mit Notwendigkeit grundlegend verändern. Wichtig ist schließlich nur, daß die *Information* stets erhalten bleibt. Der jeweilige *materielle Träger* der Information kann wechseln, *muß* womöglich wechseln, und nach vollkommenem Wechsel braucht natürlich auf die strukturelle Unversehrtheit des bisherigen Trägers keinerlei Wert mehr gelegt zu werden. Er hat seine Schuldigkeit getan, und was danach von ihm übrigbleibt, mag für alles weitere so unwichtig sein wie das leere Hüllenprotein des Virusteilchens, das schon gleich zu Anfang der Ereignisse außen an der Zellwand hängen blieb. Wer sein Pensum ordentlich gelernt hat, kann den vorher unentbehrlichen Spickzettel ja auch in aller Gemütsruhe zerreißen. Er *muß* es nur nicht tun, wie vielleicht die Zelle.

Obwohl die bisher geschilderten Experimente ganz gut zu dem Bilde vom selbstvermehrungsfähigen, Tochterfäden produzierenden, strukturell stets intakt bleibenden Nucleinsäurefaden zu passen scheinen, muß man also doch damit rechnen, daß an diesem Bilde etwas Grundsätzliches nicht stimmt. Das intracelluläre Schicksal des infizierenden Nucleinsäurefadens könnte sich auch durchaus und ganz wesentlich unterscheiden von dem der neuproduzierten Fäden, sofern ihm das Los beschieden wäre,

sich ebenso aufopfern zu müssen wie das infizierende Virusteilchen, d. h. in seine Bestandteile zerlegt zu werden, weil eben nur so in der Zelle alle zur Virusproduktion nötigen Einrichtungen und Apparaturen aufzubauen sind. Dann natürlich hätten diese Einrichtungen neben allem übrigen auch noch neue Fäden herzustellen, die dem vernichteten strukturell gleichen. Die entsprechende Information über die dabei einzuhaltende Nucleotidreihenfolge wäre ihm ebenfalls zu entnehmen. Man könnte sich denken — gewisse Befunde legen dies nahe — daß die allerersten, neuproduzierten Fäden vielleicht auch noch auf die nämliche Weise von der Zelle „durchgelesen", d. h. sofort wieder abgebaut und dazu benützt werden, die Zahl der benötigten Produktionseinrichtungen zu vermehren. Ist aber die Kapazität der Zelle in dieser Beziehung vollkommen ausgenutzt und erschöpft, dann müßte das ganz von selbst aufhören. Die neugemachten Fäden beginnen sich nunmehr anzusammeln und in vollkommener Untätigkeit darauf zu warten, daß sich der Reifungsmechanismus ihrer bemächtigt — so wie die einmal fertiggestellten Virusteilchen ihrerseits in Ruhe auf das Platzen der Zelle warten.

Unklares Schicksal der infizierenden Virusnucleinsäure. Es ist möglich, gewisse Konsequenzen der beiden angedeuteten Alternativen experimentell zu prüfen. Wenn z. B. der infizierende DNS-Faden in der Zelle intakt bleibt und ganz aus sich heraus eine „Pfütze" von Tochterfäden erzeugt, wie es der autokatalytische Mechanismus verlangt, dann muß er aus dieser Versammlung durch den Reifungsmechanismus schließlich auch wieder herausgeholt und erneut zu einem kompletten Phagenteilchen gemacht werden. Wir müssen unter diesen Umständen, wie undurchsichtig sie im Einzelnen noch sein mögen, sicherlich erwarten, die *gesamte* Materie des infizierenden Fadens wiederzufinden, wenn wir die neuproduzierten Teilchen daraufhin untersuchen könnten. Würde der infizierende Faden dagegen seine Information innerhalb der Zelle sogleich auf andere chemische Strukturen übertragen, dabei zerstört werden und von jeder weiteren Verwendung gänzlich ausgeschlossen bleiben, dann dürfte *keines* der Atome, aus denen er aufgebaut war, in der neuen Phagengeneration wieder auftauchen.

Die Methode der „wiedererkennbaren Atome“ (S. 116) sollte es gestatten, hier endlich eine klare Entscheidung zu fällen. Wenn man zur Infektion einer Bakterienkultur Phagenteilchen benutzt, deren DNS durch wiedererkennbare Atome „markiert“ ist, dann kann man ganz einfach feststellen, wieviel davon in den von den Zellen neugemachten Teilchen wiederzufinden ist, indem man diese unter Vermeidung von Verlusten in reiner Form isoliert und daraufhin analysiert.

Hatte man geglaubt, von der Natur eine klare Antwort auf die in diesem Experiment sehr geschickt verklausulierte Gretchenfrage: „Nun sag, wie hast du's mit der Reproduktion?“ bekommen zu müssen, so sah man sich abermals bitter enttäuscht. Wenn man *nichts* von der markierten DNS in den neuen Phagenteilchen wiedergefunden hätte, dann wäre damit die Hypothese von der autokatalytischen Reproduktion von DNS-Molekülen zweifellos so gut wie erledigt gewesen. Hätte man praktisch *alles* wiedergefunden, dann wäre damit der autokatalytische Mechanismus aufs erfreulichste bestätigt worden. Was aber findet man bei solchen Experimenten? Ausgerechnet dies, daß etwa die Hälfte wieder auftaucht, die andere Hälfte nicht! Geschickter könnte die Natur uns nicht an der Nase herumführen, auch wenn sie es bewußt darauf anlegen würde. Jetzt kann man je nach Neigung entweder die fehlenden 50% als sowieso unwichtig hinwegerklären, um damit den autokatalytischen Mechanismus zu retten, oder aber umgekehrt die wiederauftauchenden 50% als belanglos hinstellen, indem man sich auf den Standpunkt stellt, daß sie gleichsam aus Versehen in die neuen Phagenteilchen hineingeraten, deren Bestandteile in Wirklichkeit samt und sonders nach ganz und gar indirekten Verfahren hergestellt werden.

Versucht man, als überzeugter Anhänger einer autokatalytischen DNS-Reproduktion, die wiedergefundenen 50% als den einzig wichtigen, noch alle spezifischen genetischen Informationen bergenden und allein zur Selbstreproduktion fähigen Anteil der DNS des infizierenden Phagenteilchens hinzustellen, gerät man in allerhand Schwierigkeiten. Sie gefährden vor allem leicht das Hauptargument für diese Anschauung, nämlich das als allgemeinverbindlich angesehene DNS-Modell mit seinen besonderen, gerade für Autokatalytik entscheidend wichtigen Eigenschaften

(S. 103). Worin sollte der strukturelle und funktionelle Unterschied zwischen selbstreproduktionsfähiger und nicht-selbstreproduktionsfähiger DNS bestehen?

Aber auch der Verfechter eines vollkommen indirekten Reproduktionsmechanismus für die DNS dürfte seiner Sache durch den Ausgang dieses Experimentes nicht recht froh werden. Immerhin ließen sich die unter diesem Aspekt eigentlich unerwartet wiedergefundenen 50% recht zwanglos erklären. Wenn die infizierende DNS bei der Übertragung ihrer gesamten Information auf andere Zellstrukturen zerlegt würde, z. B. in Nucleotide, könnten diese sofort wieder als jetzt ganz unspezifisches, chemisches Baumaterial für die sowieso in großen Mengen zu produzierende Virus-DNS verwendet werden. Die Zelle ist zwar keineswegs auf diese dürftige Quelle für Nucleotide angewiesen, denn ihre Fließbänder machen jederzeit unvergleichlich viel mehr davon. Aber da die paar Abfallnucleotide einmal vorhanden sind, besteht kein Grund, sie nicht mitzubenutzen. Doch was wird aus den restlichen 50%? Vielleicht handelt es sich um chemisch unbrauchbare DNS-Bruchstücke, vielleicht auch wird dieser Anteil dazu verwendet, ganz bestimmte Aufgaben zu erfüllen, z. B. als Bestandteil des Reifungsmechanismus oder anderer Spezialeinrichtungen zur Virusproduktion, über die eine normale Zelle zunächst ja nicht verfügt.

Protein in der Vermittlerrolle? Wir wissen schon, daß Proteinmoleküle überall dort mit wichtigen Aufgaben betraut sind, wo die Zelle komplizierte chemische Produktionsleistungen vollbringt. Es liegt deshalb nahe zu vermuten, daß Protein im Falle indirekter Reproduktion der DNS nicht nur der neue materielle Träger der von der infizierenden DNS übernommenen Information ist, sondern zugleich auch das ausführende Organ. Dies würde bedeuten, daß gleich im Anschluß an die Infektion erst einmal besondere Proteine aufgebaut werden müßten, ehe überhaupt neue Virusnucleinsäure produziert werden kann.

Das Experiment scheint diese Vermutung zu bestätigen. Eine phageninfizierte Zelle macht tatsächlich erhebliche Mengen von Protein, das nichts mit dem später auch noch aufzubauenden Hüllenprotein für die neuen Phagenteilchen zu tun hat. Unterbindet man in einer frisch mit Phagen infizierten Bakterienzelle

sofort jegliche Proteinsynthese, was sich mit gewissen chemischen Kniffen leicht erreichen läßt, dann wird auch keinerlei Virus-DNS synthetisiert. Hebt man die Sperre wieder auf, dann kommt zuerst die Proteinsynthese und dann auch die DNS-Synthese in Gang. Ist letztere aber erst einmal angekurbelt, dann kann sie durch eine erneute Sperrung der Proteinsynthese nicht wieder gestoppt werden!

Methodisch ganz anders operierende Experimente weisen ebenfalls auf Protein als Vermittlersubstanz bei der DNS-Reproduktion hin. Phagen-DNS, in der ein Teil der normalen Posphoratome durch radioaktive ersetzt ist, fällt bei deren spontaner Umwandlung in Schwefelatome gewissermaßen einer Selbstzerstörung anheim. Ihre genetischen Informationen werden dabei gelöscht und für die aufnehmende Zelle unleserlich, so daß diese dadurch nicht zu bewegen ist, neues Virus zu produzieren. Wenn man es aber so einrichtet, daß die Selbstzerstörung der aufgenommenen, radioaktiven Virus-DNS nicht schon im Kopf des infizierenden Teilchens, sondern erst in der Wirtszelle und erst etwa 8 Minuten *nach* der Infektion in merklichem Ausmaß einsetzt und zu Ende läuft, dann macht die Zelle *doch* neues Virus. Sie muß also in dieser relativ kurzen Zeitspanne die Information aus der gefährdeten, aber anfänglich noch intakten DNS vollständig übernommen und in ungefährdeten Strukturen gespeichert haben. Dann kann sämtliche Virus-DNS, die die Zelle enthält, und zwar, wie sich zeigen läßt, auch alle etwa inzwischen bereits neu produzierte, ruhig zerfallen (bzw. wieder zerfallen) — die Zelle verliert dadurch nun nicht mehr die Fähigkeit, die Virusproduktion erneut in Gang zu bringen und vollständig durchzuführen. Ungefährdet durch den Phosphorzerfall sind natürlich alle Zellbestandteile, die keinen oder praktisch keinen Phosphor enthalten, also vor allem auch Protein.

Wir müssen diese Resultate, obwohl sie noch nicht als entscheidend betrachtet werden können, doch als sehr gewichtige Argumente zugunsten eines durchaus indirekt arbeitenden Reproduktionsmechanismus für die Erbsubstanz DNS betrachten, vor allem im Zusammenhang mit den sonstigen, teils nur angedeuteten, teils ausführlicher diskutierten Bedenken gegen einen autokatalytischen Mechanismus, der bei näherem Zusehen

ohnehin nicht mehr so einfach erscheint wie man zunächst gern geglaubt hätte. Es kommt noch hinzu, daß in zahlreichen Viren RNS (Ribonucleinsäure, S. 56) anstelle von DNS enthalten ist, also mit großer Wahrscheinlichkeit deren Rolle als Bewahrerin und Überträgerin von genetischen Informationen in ihrem Bereich ebenso gut spielen kann. Es hat sich aber herausgestellt, daß RNS-Moleküle keinesfalls nach dem Prinzip der Basenpaarung (S. 102) zusammengesetzt sein können, womit für sie alle Voraussetzungen zu einer autokatalytischen Reproduktion in Analogie zum Doppelspiralmodell der DNS entfallen. Sollte die Natur hier wirklich an einer durchaus anderen Struktur und mit wesentlich verschiedenen, vorläufig unbekannten Mitteln das Prinzip autokatalytischer Reproduktionsfähigkeit noch einmal verifiziert haben?

Es ist zu befürchten, daß alle Bemühungen um die Aufstellung von Strukturmodellen für irgendwelche komplizierten Moleküle von vornherein mit einem unnötigen und sogar unerfüllbaren Anspruch vorbelastet sind, wenn dabei gleichzeitig die Forderung berücksichtigt werden soll, ihre selbsttätige Reproduzierbarkeit müsse schon allein durch die Struktur selbst gewährleistet sein. In diesem Falle wäre natürlich auch das Geheimnis der Basenpaarung im DNS-Molekül in Wirklichkeit noch nicht dadurch gelüftet, daß man ihm den oft besprochenen Sinn im Zusammenhang mit dem Reproduktionsmechanismus unterlegt. Unangetastet durch alle Argumente und Bedenken bleibt vorläufig allein die Annahme, daß die Chiffrierung genetischer Informationen sowohl in DNS als auch in RNS durch ganz bestimmte Nucleoditreihenfolgen in diesen Fadenmolekülen erfolgt. Einen experimentell begründeten Einwand hiergegen gibt es bisher nicht, sondern es spricht im Gegenteil außerordentlich viel dafür, daß man damit annähernd das Richtige getroffen hat.

Welche Umwege die Reproduktion der Erbsubstanz, sei es einer Zelle, sei es eines Virusteilchens, und die Vermittlung ihrer Befehle im einzelnen nehmen könnten, falls ein autokatalytischer Mechanismus nicht in Betracht kommt, ist sehr schwer vorauszusagen, und das bedeutet einen nicht zu unterschätzenden Nachteil gegenüber der These von der Autokatalyse, die wegen der scheinbaren Übersichtlichkeit ihrer Konsequenzen alsbald eine

Fülle von jedenfalls höchst aufschlußreichen Experimenten nahegelegt hat und immer noch nahelegt. Auch wenn es ihr gelingen würde, sich damit eines Tages unwiderruflich selbst zu erledigen, hätte sie, nicht zuletzt dadurch, unzweifelhaft den größten Nutzen gestiftet. Die vermuteten Umwege für die DNS-Reproduktion als solche dürften übrigens kaum sehr vielstufig sein, und deshalb ist nicht zu befürchten, daß mit den autokatalytischen Eigenschaften der Erbsubstanz auch ihr Charakter als dasjenige Glied im chemischen Reaktionsnetz der Zelle wieder fragwürdig wird, das für dessen produktive Geschlossenheit verantwortlich ist und sie erst ermöglicht (S. 25). Hierfür ist es im Grunde gleichgültig, ob neue Nucleinsäuremoleküle nur über eine Vermittlersubstanz, z. B. Protein, entstehen können oder nicht. Nur eines ist dabei vorauszusetzen: daß das Vermittlerprotein seine Entstehung in der jeweils benötigten, strukturellen Besonderheit unmittelbar dem Nucleinsäuremolekül verdankt, dessen Reproduktion es vermitteln soll, und nicht irgendeinem ganz anderen, das dann seinerseits für den gleichen Zweck auf wieder ein anderes angewiesen wäre und so fort. An diesem Knotenpunkt darf das sonst in der Zelle herrschende Prinzip des Spiels mit verteilten Rollen nicht zu weit getrieben werden, wie wir uns schon einmal klarmachten (S. 59), sonst ergibt sich kein produktiv in sich selbst zurücklaufendes System, das mit Hilfe einer beschränkten Anzahl gegebener chemischer Komponenten bzw. Apparaturen immer wieder nur gerade diese neu erzeugt und nichts sonst.

Die experimentelle Aufklärung eines Umwegmechanismus, selbst eines relativ einfachen, ist und bleibt aber ein ganz vertracktes Problem, schon weil der schematischen Denkmöglichkeiten zu viele sind. Könnte das Vermittlerprotein einfach als Stempelmaschine funktionieren, die unentwegt Kopien desjenigen Nucleinsäuremoleküls ausspeit, dem sie ihre Etablierung verdankt? Kann ein einzelnes Nucleinsäuremolekül grundsätzlich nur *eine* solche Stempelmaschine in Gang bringen oder mehrere gleichartige auf einmal? Können zwei verschiedene Stempelmaschinen u. U. Hand in Hand arbeiten und auf diese Weise genetische Rekombinanten erzeugen, indem die eine mit der Arbeit an der Herstellung einer Kopie beginnt, während die andere sie

vollendet? Erklärt sich so vielleicht die mangelnde Häufigkeitskorrelation „reziproker“ Rekombinanten bei Phagen (S. 146)? Wo und wie gabelt sich der Weg, um einerseits zur Ankurbelung des Reproduktionsprozesses für das Nucleinsäuremolekül selbst, andererseits zur Befolgung der übrigen in ihm enthaltenen Befehle hinführen zu können, wenn es biochemisch aktiv wird? Ist eine solche Gabelung überhaupt nötig oder mißversteht bzw. übersieht man irgendeinen wesentlichen Umstand der Biochemie primärer Genwirkungen, wenn man die Frage nach einer Wegverzweigung aufwirft? Wer könnte hier noch auf Anhieb Experimente angeben, um auch nur einem der angeschnittenen, unter dem veränderten Aspekt plötzlich sehr zugespitzt sich darbietenden Teilprobleme unmittelbar und gezielt zu Leibe zu gehen!

So oder so scheinen sich aber die Aussichten langsam zu erschöpfen, mit Experimenten summarischerer Art, wie sie bisher zumeist angestellt und hier geschildert wurden und die einigermaßen auf der Hand liegen, in das gegebene Problem noch sehr viel tiefer eindringen zu können — also über eine weitere Verfeinerung der Statistik genetischer Rekombinationseffekte, über reine Bilanzanalysen, die arithmetische bzw. geometrische Produktionsskalen gegeneinander ausspielen, oder über radiobiologische Sondierungen. Alle diese Experimente vermochten zwar eine ganze Menge von Stoffen, Stoffansammlungen und Funktionen zu identifizieren, die sämtlich an dem interessierenden Phänomen irgendwie beteiligt sein müssen, aber wegen ihres zwangsläufig summarischen Charakters vermögen sie oft gerade an den entscheidenden Punkten keine eindeutige Zuordnung zwischen Stoff und Funktion zu treffen. Als besonders typisches Beispiel für diesen Mangel sei noch einmal der an sich überaus wichtige Befund einer unvollständigen Transferierung der DNS-Materie des Elternteilchens auf seine Nachkommen bei Phagen hervorgehoben (S. 161). Auf die damit sofort aufgeworfenen Fragen bezüglich der Funktion der transferierten gegenüber der Funktion der nicht transferierten 50% kann weder das Experiment selbst, dem man diese Entdeckung verdankt, noch eines von prinzipiell ähnlichem Charakter irgendeine Auskunft geben.

Zielsetzung für die Weiterarbeit. Wir gelangen somit zu dem Schluß, daß die Forschung in diesem Bereich in ein Stadium

getreten ist, das einen grundsätzlich neuen methodischen Schritt erfordert. Man muß es möglichst bald fertigzubringen suchen, das zur Reproduktion spezifisch konfigurierter Nucleinsäure dienende chemische System aus der Zelle herauszuholen und ins Reagensglas zu verpflanzen. Dieser methodische Schritt wäre vollkommen der Gewinnung des gärfähigen Hefepreßsaftes (S. 14) an die Seite zu stellen. Wäre man genötigt gewesen, die Verwandlung von Zucker in Alkohol und Kohlensäure immer nur mit intakten Zellen zu studieren, dann wäre man ohne jeden Zweifel bis heute weitgehend im Unklaren über die einzelnen Stufen des Gärprozesses und die daran beteiligten stofflichen Komponenten. Erst der Saft gab die Möglichkeit, das komplette System Stück für Stück auseinanderzunehmen und wieder zusammenzusetzen und jedesmal zu prüfen, was jeweils passierte. Nur dadurch ließ sich jeder beteiligte Stoff erfassen und ihm eindeutig die von ihm übernommene Funktion zuordnen. Entsprechend wird man erwarten dürfen, nur so schließlich auch das Problem des Funktionierens spezifischer Reproduktionsmechanismen eindeutig lösen zu können. Technisch stellt der Vollzug der Verpflanzung ins Reagensglas hier selbstverständlich wesentlich höhere Anforderungen als beim Gärprozeß, aber es wird ja wohlgemerkt nicht verlangt, ein vollständiges lebendes System so in die Hand zu bekommen, daß man es beliebig auseinandernehmen und wieder zusammensetzen kann. Vorläufig würde es vollkommen genügen, wenn es sich um ein System handelte, das nichts anderes kann als vermittels einer Spur zugesetzter Nucleinsäure *mehr* davon (und genau *davon*!) aus einfachen Bausteinen herzustellen. Noch aufschlußreicher wäre es freilich, wenn das isolierte System aus einer Spur zugesetzter *Phagen*nucleinsäure z. B., und aus einfachen Bausteinen, gleich fertige Phagenteilchen aufbauen würde, weil sich dann der *gesamte* Befehlsempfang in voller Breite studieren ließe. Auch dies wäre, wie wir schon wissen, noch keineswegs ein lebendes System.

Vielleicht ist man nicht mehr so sehr weit davon, den höchst wünschenswerten methodischen Schritt zu vollziehen.

VII. Virusbekämpfung

Es wird nun höchste Zeit, nach so viel reiner Wissenschaft auch noch etwas über mögliche Schlußfolgerungen für die Praxis der Virusbekämpfung zu sagen. Wir scheinen inzwischen fast vergessen zu haben, daß Viren Krankheitserreger sind oder sein können, deren Ausbreitung man gern eindämmen und die man, wenn möglich, ganz und gar loswerden möchte. Welche guten Ratschläge kann die Wissenschaft da geben?

Um es offen zu sagen: was die neuere Grundlagenforschung, die sich der Viren mit so besonderer Liebe und in ihrem Sinne auch mit großem Erfolg annahm, aus ihrer Arbeit an brauchbaren Empfehlungen für die Praxis herauszudestillieren vermochte, ist herzlich wenig. Darin liegt aber keinerlei Veranlassung für sie, sich zu schämen oder für einen Außenstehenden, ihr ebenso billige wie verständnislose Vorwürfe zu machen. Im Gegenteil! Es ist gerade ein besonders wichtiges Resultat der exakten Virusforschung, daß man ganz genau sagen kann, warum guter Rat hier so teuer ist. Der Leser wird die Antwort selbst geben können, wenn die vorausgegangenen Kapitel ihren Zweck erfüllt und dazu gedient haben, ihm die spezifische Problematik des Phänomens „Virus" auf die rechte Weise nahezubringen.

Heilen. Der Kern des Ganzen ist: Viren können nur mit Hilfe der chemischen Fließbänder lebender Zellen vermehrt werden, die dabei starken Schädigungen oder schließlich gar der Zerstörung anheimfallen. Diese Art der Vermehrung ist gleichzeitig die Ursache dafür, daß Viren Krankheitserreger sind. Um sie unschädlich zu machen, müßte man sie also an der Vermehrung hindern, doch das ist offensichtlich nicht dadurch möglich, daß man Mittel benutzt, die die zur Virusproduktion eingespannten Fließbänder zum Anhalten bringen könnten. Solche Mittel gibt es zwar, und sie würden tatsächlich die Virusproduktion in jeder virusbefallenen Zelle lahmlegen. Sie würden aber auch gleichzeitig alle noch gesunden Zellen eines mit Virus infizierten Organismus töten, denn deren Fließbänder, die praktisch dauernd laufen müssen, wenn die Zellen lebensfähig bleiben sollen, unterscheiden sich nicht von denen virusbefallener Zellen. Heilmittel, die nach diesem Prinzip der Fließbandhemmung arbeiten, und

die sich bei bakteriellen Infektionskrankheiten hervorragend bewährt haben (Penicillin, Streptomycin, Terramycin, Sulfonamide usw.), scheiden also bei Viruserkrankungen vollkommen aus.

Bei bakteriellen Infektionskrankheiten ist die Situation ganz anders. Wohl gilt es auch hier, die Erreger an einer Vermehrung im befallenen Organismus zu hindern. Bakterien aber sind selbständige, echte Lebewesen, die über eine Vielzahl eigener chemischer Fließbänder verfügen und nicht darauf angewiesen sind, sich der Fließbänder in den Zellen ihrer Opfer zu bedienen. Wenn es also gelingt, Mittel zu finden, die zwar die bakteriellen Fließbänder blockieren, nicht aber die des erkrankten Organismus, dann hat man hier gewonnenes Spiel. Solche Mittel gibt es und kann es nur deshalb geben, weil Bakterien mancherlei durch chemische Besonderheiten ausgezeichnete Fließbänder haben, die in anderen Zelltypen nicht vorkommen (und natürlich auch umgekehrt). Mit chemischen Stoffen, die auf diese Besonderheiten abgestimmt sind, kann man somit die Bakterien ganz allein und gezielt treffen.

Auch eine direkte, rein chemische Attacke auf die Virusteilchen selbst, solange sie noch außerhalb ihrer Wirtszellen zu fassen wären, verspricht nichts Gutes. Virusteilchen bestehen aus Protein und Nucleinsäure, zwei Verbindungsklassen, die in jeder beliebigen Zelle ebenfalls vorkommen. Die Benutzung von Chemikalien, die Protein oder Nucleinsäure oder beides zerstören könnten und die es selbstverständlich gibt, verbietet sich also von allein. Man würde mit solchen „Heilmitteln" ebenso den Teufel durch Beelzebub austreiben wie mit Fließbandhemmstoffen. Es sei denn, man fände in seltensten Ausnahmefällen Chemikalien, die ganz spezifisch nur auf die besondere Feinstruktur eines bestimmten Virusproteins zerstörend einwirken und jedes andere Protein in Ruhe lassen. In Anbetracht des chemisch variablen Aufbaues von Protein wäre so etwas allenfalls denkbar, während die Feinstruktur von Nucleinsäuremolekülen wahrscheinlich keine Möglichkeiten bietet, hier auf so massive, unmittelbare Weise und trotzdem selektiv ein- bzw. anzugreifen (S. 111).

Daß bei den Viruskrankheiten die Basis für gezielte Eingriffe, wie wir sehen, so außerordentlich schmal ist, erschwert das Auffinden rationeller Heilmaßnahmen von vornherein, denn eine

Therapie ist selbstverständlich nur dann sinnvoll, wenn sie ganz erheblich mehr nützt als schadet und wenn sie genügende Durchschlagskraft mit möglichst geringen Kosten verbindet — alles Anforderungen, die umso eher und besser zu erfüllen sind, je größer die vorgefundene Zielscheibe ist. Eine solche Therapie gibt es bei echten Viruskrankheiten überhaupt noch nicht. Das einzige, was sich bis jetzt, oft mit großem Erfolg, machen läßt, ist: vorbeugen! Wenn man überhaupt jemals dazu gelangen will, nicht nur das Ausbrechen von Viruserkrankungen möglichst zu verhindern, sondern auch trotz aller Vorbeugungsmaßnahmen auftretende Krankheitsfälle zu heilen, wird man die Grundlagenforschung auf diesem Gebiet immer weiter vorantreiben müssen, denn nur so kann man hoffen, womöglich doch noch mehr darüber herauszufinden, was an der Virusvermehrung wirklich virusspezifisch ist und deshalb für therapeutische Zwecke auszunützen sein könnte.

Nur um anzudeuten, welche Ansatzpunkte sich in dieser Richtung jetzt schon abzeichnen, mögen ein paar Beispiele erwähnt werden. Wenn man auch davon ausgehen muß, daß der zur Virussynthese benutzte enzymatische Apparat zelleigen und in keiner Weise virusspezifisch ist, so trifft dies doch für das Endprodukt seiner virusgesteuerten Tätigkeit durchaus nicht zu. Das Endprodukt ist Virus, also zellfremd. Wenn aber eine Zelle überhaupt dazu gebracht werden kann, recht komplexe, zellfremde Gebilde herzustellen, müßte es doch vielleicht möglich sein, durch äußere Eingriffe zwar nicht für eine vollkommene Unterbindung dieser Produktion, aber doch wenigstens für eine kleine Abänderung des entstehenden Endproduktes zu sorgen. Könnte man die einmal infizierten Zellen dazu veranlassen, nur noch Virusteilchen herzustellen, die infolge einer solchen Abänderung inaktiv, d. h. nicht vermehrungsfähig sind, dann wäre das Problem gelöst, immer vorausgesetzt, daß der Eingriff keine Schädigung gesunder Zellen herbeiführt. Zwar wären alle im Moment des Eingriffs bereits mit Virus infizierten Zellen trotzdem noch verloren, aber die Vermehrungslawine des Virus wäre doch ein für allemal abgefangen, weil die Infektion auf weitere Zellen nicht mehr übergreifen könnte. Geschieht das Abfangen rechtzeitig, dann kann der erkrankte Organismus den Verlust der ohnedies nicht mehr zu rettenden Zellen verschmerzen.

Inaktive Virusteilchen kann man z. B. dadurch von infizierten Zellen herstellen lassen, daß man ihnen ein im Laboratorium hergestelltes chemisches Abwandlungsprodukt einer der vier Basen, aus denen sich Nucleinsäure u. a. zusammensetzt (S. 56), zusammen mit den nötigen und üblichen Nährstoffen anbietet. Die chemischen Apparaturen der Zelle bemerken den Unterschied nicht und bauen den passend veränderten Baustein anstelle des normalen in die neu fabrizierte Virusnucleinsäure ein. Die Nucleinsäure mit der falschen Base ist, wie das Experiment lehrt, nicht mehr imstande, nach ihrer Einverleibung in frische Zellen hier wiederum die Virusproduktion in Gang zu bringen. Alle Virusteilchen, die damit ausgestattet werden, sind inaktiv! Offenbar ist die ehemals klare und spezifische Information in dieser eigentlich nur leicht veränderten Nucleinsäure schon so stark verwischt, daß sie von der aufnehmenden Zelle nicht mehr entziffert werden kann. Das kann übrigens offensichtlich ebenfalls als deutlicher Beleg dafür gewertet werden, daß die bei der Infektion in die Zelle *aufgenommene* Virusnucleinsäure von dieser anders behandelt wird als die *neu hergestellte*, wodurch die Annahme einer indirekten Reproduktion derselben eine weitere, unabhängige Stütze erhält.

Man fand ferner einen Farbstoff, der bei phageninfizierten Zellen verhindert, daß die beiden auch in seiner Gegenwart noch ganz normal produzierten Hauptkomponenten der neuen Phagenteilchen — Proteinhüllen und DNS — endgültig zu fertigen, infektionsfähigen Teilchen zusammengeschweißt werden (S. 127). Dieser Zufallsbefund zeigt, daß es doch vielleicht noch mehr für therapeutische Eingriffe geeignete Phasen im Vermehrungszyklus von Viren gibt als man zunächst annehmen sollte. Für die Praxis ist aber bisher noch nichts Brauchbares aus solchen theoretisch trotzdem höchst bedeutsamen Ansätzen herausgekommen, vor allem, weil die Forderung einer mit striktester Spezifität allein auf bereits mit Virus befallene Zellen gerichteten Einwirkung auch bei Experimenten wie den eben angeführten noch keineswegs befriedigend erfüllt werden konnte.

Bei der Suche nach Spezifität nicht bei virusinfizierten *Zellen*, sondern bei den *freien* Virusteilchen selbst, erinnert man sich sofort daran, daß manche Typen unter ihnen einer besonderen

Rezeptorsubstanz bedürfen, um in ihre Wirtszellen eindringen zu können (S. 84). Sofern die Reaktion zwischen Virusteilchen und spezifischer, aus den Zellen herauspräparierter Rezeptorsubstanz irreversibel, d. h. nicht wieder rückgängig zu machen ist (S. 81), hätte man in Präparaten der Rezeptorsubstanzen natürlich vorzügliche Mittel sowohl zur Vorbeugung als auch zur Heilung bei entsprechenden Viruskrankheiten. Sowie sich ein freies Virusteilchen außerhalb einer Zelle blicken ließe, könnte es mit einer gehörigen Dosis der passenden Rezeptorsubstanz inaktiviert werden, wodurch die Vermehrungslawine aufzuhalten oder eine Ansteckung überhaupt zu verhindern wäre. Leider vermögen sich aber gerade die praktisch interessanten, für den Menschen gefährlichen Virusarten, sofern sie überhaupt auf Rezeptorsubstanzen angewiesen sind, um infizieren zu können, von der freien Substanz selbsttätig wieder abzulösen, nachdem sie von ihr zunächst gebunden wurden (S. 91). Man müßte also durch passende chemische Behandlung der Rezeptorsubstanz dafür sorgen, daß es nur noch zur Bindung, aber nicht mehr zur Ablösung kommen kann. Versuche in dieser Richtung scheinen schon gewisse Erfolge gehabt zu haben, aber auch hier hat die Praxis vorläufig noch nichts profitiert.

Unabhängig von ihrem Ansprechen auf Rezeptorsubstanzen, das nur für einige zutrifft, besitzen alle Virusarten eine für jeden Typ charakteristische *serologische* Spezifität (S. 55). Das Protein, mit dem die Teilchen umhüllt sind, ruft im Warmblüterorganismus, weil es hier normalerweise nichts zu suchen hat, Antikörper hervor, die ins Blutserum abgegeben werden. Die Antikörper, ebenfalls zur Klasse der Proteine gehörend, binden sich spezifisch an das Protein, das sie hervorlockte, sowie sie damit zusammentreffen. Man kann also Virusteilchen mit dem passenden Antikörper ganz zudecken, und dann sind sie meist auch inaktiviert, offenbar weil sie die Antikörperschicht nicht wieder loswerden können, wenn es im Interesse ihrer Vermehrung nötig wird. Mit dem Serum von Menschen oder Tieren, die eine bestimmte Viruskrankheit überstanden haben, kann man unter günstigen Voraussetzungen tatsächlich die gleiche Krankheit in anderen Individuen vorbeugend oder heilend bekämpfen, und das Prinzip ist dabei ganz ähnlich wie bei der eben dargelegten Behandlung mit Rezep-

torsubstanzen, obwohl Antikörper natürlich nichts mit solchen zu tun haben. Wenn genügende Mengen an reinem Virus verfügbar sind, lassen sich erhebliche Vorräte von spezifisch dagegen gerichtetem Antiserum fabrikatorisch gewinnen, indem man z. B. Pferde oder andere große Tiere mit dem Virus immunisiert und ihnen Blut abzapft. Dabei ist es keineswegs etwa erforderlich, daß die benutzten Tiere wirklich erkranken oder auch nur anfällig für das Virus sind! Allein die Tatsache einer Körperfremdheit genügt, in ihnen die gewünschten Antikörper hervorzurufen. Bekanntlich werden nach dieser Methode, die nicht auf Viren beschränkt ist, auch das berühmte Diphtherie-Antiserum und manche anderen Heilseren gewonnen.

Vorbeugen. Die Serumbehandlung ist aber teuer und oft schlecht oder gar nicht wirksam, nicht zuletzt deshalb, weil sie meist schon zu spät kommt. Wenn man nur dafür sorgen könnte, daß einem ansteckungsgefährdeten Individuum die geeigneten Antikörper bereits im Blut kreisen, ehe es sich überhaupt mit Virus infiziert hat, wäre die Situation viel günstiger. Sich *vorbeugend* Antiserum einspritzen zu lassen, ist aus mancherlei Gründen ziemlich nutzlos und kann sogar ausgesprochen gefährlich werden. Aber jedermann ist ja von der Natur mit der kostbaren Gabe ausgestattet, selbst Antikörper machen zu können. Allerdings wäre niemand so verrückt, sich (nach dem Prinzip: lieber ein Ende mit Schrecken als ein Schrecken ohne Ende) mit Virus anstecken zu lassen, um dagegen gefeit zu werden. Es wurde jedoch eben schon angedeutet, daß die Antikörperbildung auch ohne Erkrankung möglich ist. Es kommt allein darauf an, sich das *Protein* zu applizieren, gegen das man Antikörper zu bilden wünscht, also z. B. ein bestimmtes Virusprotein. Virusprotein aber ist ungefährlich, wenn es nicht Bestandteil noch aktiver Virusteilchen ist, die die gefürchtete Erkrankung verursachen. Also läßt man sich Virusteilchen einspritzen, die so geschickt inaktiviert worden sind, daß das Protein dabei möglichst heil blieb. Das ist nicht ganz einfach zu erreichen, und auf die Gefahren dieser sog. *aktiven* Immunisierung (im Gegensatz zur *passiven*, auf Behandlung mit Serum beruhenden) wurde in anderem Zusammenhang schon hingewiesen (S. 36). Sie hat aber bei Beherrschung der Technik so viele Vorteile, daß man auf ihre Anwendung zur Vorbeugung

gegen lebensgefährliche Viruskrankheiten, z. B. die Kinderlähmung oder das Gelbfieber, einfach nicht verzichten kann. Denn es gibt bis heute kein anderes, auch nur annähernd so wirksames Mittel!

Es mag noch erwähnt werden, daß für solche Immunisierungen des Menschen gelegentlich sogar doch aktives, vermehrungsfähiges Virus verwendet wird, z. B. Gelbfiebervirus. Allerdings benutzt man einen Stamm, der beim Menschen kaum noch merkliche Krankheitserscheinungen hervorzurufen vermag. Er wurde aus dem gemeingefährlichen Originalstamm dadurch gewonnen, daß man diesen lange Zeit im Laboratorium auf Wirtsgeweben weiterzüchtete, die ihm eigentlich nicht recht behagen, z. B. auch in Hühnereiern (S. 32). Dabei bleibt seine serologische Spezifität zwar erhalten. Er verliert aber nach und nach seine bösartigen Eigenschaften, besonders seine Vorliebe für bestimmte Zelltypen, die vom Originalstamm besonders gern befallen werden und deren Zerstörung wegen ihrer absoluten Lebensnotwendigkeit für den Menschen Tod bedeutet. Bei solchen „abgeschwächten", in gewissen Eigenschaften veränderten Virusstämmen, die man mit der kurz angedeuteten „Passagetechnik" bei allen möglichen Virusarten häufig ohne große Schwierigkeiten erhalten kann, handelt es sich entweder um Modifikationen (S. 151) oder aber um aus den Originalstämmen herausgezüchtete *Mutanten*. In diesem Falle sind die mutierten Teilchen in ganz geringer Zahl schon im Originalstamm zu finden, haben jedoch erst eine Chance, sich durchzusetzen, wenn man die Züchtung unter Bedingungen fortsetzt, die ihre Vermehrung begünstigen, die des Normaltyps hingegen behindern. Die schon lange bekannte Methode der Tierpassagen menschenpathogener Viren zwecks Abschwächung und Verwendbarmachung als Impfstoff (Kuhpocken, Tollwut) bedeutet also oft nichts anderes als die lange Zeit unbewußte Anwendung des Prinzips der Selektion mit dem Effekt einer scheinbar allmählich und nachträglich eintretenden Anpassung an die veränderten Verhältnisse, begleitet von entsprechenden erwünschten Eigenschaftsänderungen. Die tatsächlichen Zusammenhänge in solchen Fällen wurden bereits ausführlich besprochen, sind aber nur da exakt zu beweisen, wo die fortgeschrittene Experimentiertechnik die Zählung und Charakterisierung einzelner Virusteilchen erlaubt (S. 113).

Wie die aktive Immunisierung im Grunde eine Vorbeugungsmaßnahme ist, so auch alles andere, was man vorläufig zur Abwehr von Virusepidemien tun kann. Seltener auftretenden oder ungefährlichen, wiewohl lästigen und häufigen Viruserkrankungen gegenüber, wie z. B. Schnupfen, ist der Einzelne praktisch machtlos, weil Vorbeugen statt Heilen, wenn es wirksam sein soll, fast stets einen großen Aufwand an Geld und oft auch staatlichen Zwangsmaßnahmen bedeutet, der sich nur lohnt und vertretbar ist, wo schwere Gefahren für viele drohen. Wie durchschlagend der Erfolg sogar relativ einfacher Vorbeugungsmaßnahmen im Kampf gegen Viruskrankheiten sein kann, wenn sie nur mit äußerster Konsequenz durchgeführt werden, zeigt die fast völlige Unterdrückung des Gelbfiebers in allen bewohnteren Gegenden. Sie ist hauptsächlich auf die Ausrottung der übertragenden Stechmücke zurückzuführen.

Vorbeugungsmaßnahmen verschiedener Art sind auch *pflanzenpathogenen* Viren gegenüber, die oft wegen der auf ihr Konto kommenden Ernteausfälle große wirtschaftliche Bedeutung haben, das Mittel der Wahl. Zwar ist es gelegentlich gelungen, viruserkrankte Pflanzen zu kurieren, indem man sie kurze Zeit in heißes Wasser tauchte oder längere Zeit bei übernormalen Temperaturen weiterwachsen ließ. Es ist aber natürlich nicht möglich, diese Behandlung auf den Bestand großer Kartoffel-, Rüben- oder Zuckerrohrfelder auszudehnen. Immerhin könnten solche Verfahren doch eine gewisse praktische Bedeutung gewinnen, und zwar für die Produktion virusfreien Saatgutes, das ohnehin oft genug aus Einzelindividuen herangezüchtet werden muß. Man könnte damit sogar Nutzflanzenrassen, deren Verwendung wegen vollkommener Durchseuchung aller existierenden Bestände mit Virus gänzlich aufgegeben werden mußte, wieder brauchbar machen. Die vorzügliche „Industrie“-Kartoffel z. B., an die sich mancher Leser aus den zwanziger und dreißiger Jahren noch erinnern wird, verschwand allein deshalb von Feldern und Tellern, weil der „Abbau“, eine Viruserkrankung und nicht, wie man lange Zeit dachte, eine „Degenerationserscheinung“, von der gesamten Rasse unheilbar Besitz ergriffen hatte.

Chemikalien, die geeignet sind, viruserkrankte Pflanzen zu heilen, indem man, ähnlich wie bei der Insektenbekämpfung, ganze

Felder damit bestreut, wären zwar ein großes Geschäft, aber es gibt sie noch nicht, und vielleicht wird es sie nie geben.

Züchterische Maßnahmen. Ein Abwehrmittel, das bei Menschen nicht anwendbar ist, wohl aber bei Tieren und vor allem bei Pflanzen erheblichen Nutzen bringt, ist die *Züchtung virusresistenter Rassen.* Man kann mehrere Arten mangelnder Anfälligkeit für Virus unterscheiden. Das Ideal wäre vollkommene Immunität, also der Fall, daß die abzuwehrende Viruserkrankung überhaupt nicht angeht. Ebenfalls noch erstrebenswert, wiewohl weniger wirksam, wäre eine *relative* Resistenz, also z. B. erschwertes Angehen oder rasche Abheilung der Krankheit in den betreffenden Individuen. Eine dritte Art schließlich, die eigentlich nicht als Resistenz, sondern als Toleranz bezeichnet werden muß, erfreut sich in der Pflanzenzüchtung zwar besonderer Beliebtheit und leistet auch mehr oder weniger, was man erwartet, ist aber tatsächlich sehr gefährlich. Virustolerante Pflanzen sind keineswegs vor Ansteckung gefeit, sondern erkranken nur nicht sichtbar, wenn sie mit Virus infiziert werden. Sie können von Virus wimmeln, ohne daß die Ernte wesentlich beeinträchtigt wird. Gerade darin aber liegt die Gefahr. Selbstverständlich werden unter diesen Umständen sehr bald praktisch alle Bestände einer solchen toleranten Kulturpflanzenrasse mit Virus durchseucht sein, so daß man dann erstens wegen der ungeheuren Ansteckungsgefahr überhaupt keine anfälligeren Rassen mehr kultivieren kann, obwohl sie bei geringerer Gefährdung unter gewissen Umständen sehr erhebliche Vorteile böten. Das riesige Virusreservoir, das in den toleranten Massenkulturen angesammelt wird, bietet aber außerdem den an sich seltenen Virusmutanten eine hervorragende Chance, nun mit relativ hoher absoluter Häufigkeit aufzutreten. Manche Virusmutanten sind bekanntlich durch einen veränderten Wirtsbereich ausgezeichnet und können daher, wenn ihnen auf diese Weise eine Chance gegeben wird, plötzlich Virusepidemien in Pflanzenbeständen auslösen, die vorher wenig oder gar nicht unter Virusbefall zu leiden hatten. Andere Mutanten können sogar der toleranten Rasse, in der sie spontan entstehen, infolge einer Virulenzänderung gefährlich werden. Auf lange Sicht kann man also mit toleranten Rassen leicht mehr verlieren als gewinnen. Da im übrigen jede Art von Resistenz, auch absolute Immunität,

erfahrungsgemäß jederzeit durch das spontane Auftreten eines geeigneten Virustyps durchbrochen werden kann, befindet sich der Züchter in einem steten Wettrennen mit diesen mutablen Geschöpfen, den Viren. Er kann sich auf seinen Lorbeeren niemals ausruhen, was ihm allerdings vom kommerziellen Standpunkt auch gar nicht so unbedingt erstrebenswert erscheinen dürfte.

Falls ein bestimmtes Virus nur durch Insekten von Pflanze zu Pflanze übertragen werden kann, hat man natürlich die Möglichkeit, seine Abwehrmaßnahmen in Gestalt von Insektenvertilgungsmitteln gegen sie und nicht gegen das Virus zu richten. Merkwürdigerweise bringt das aber oft nicht den gleichen Erfolg wie z. B. beim Gelbfieber. Aussichtsreicher scheint die Idee zu sein, in solchen Fällen den Versuch zur Züchtung einer Pflanzenrasse zu machen, die von dem gefahrbringenden Insekt gemieden wird. Man sieht, es gibt eine ganze Reihe interessanter, noch keineswegs erschöpfter Möglichkeiten zu züchterischer Betätigung auf dem Gebiet der Virusbekämpfung. Wo alles versagt, bleibt meist nur übrig, sichtbar erkrankte oder sogar nur unmittelbar gefährdete und damit andere gefährdende Pflanzen rücksichtslos auszumerzen. Bei Baumplantagen, z. B. Kakao, die lange Zeit zum Heranwachsen brauchen, kann dies ein finanziell sehr schmerzliches Verfahren sein, dem sich mancher Pflanzer nur widerwillig fügt.

Bei Nutztieren sind die züchterischen Möglichkeiten einfach dadurch viel beschränkter, daß man von ihnen meist entfernt nicht so große Individuenzahlen auf virusresistente Exemplare durchsuchen kann wie von Pflanzen. Außerdem wäre es ein teurer Spaß, z. B. die Milch- und Fleichproduktion ganzer Rinderherden durch Infektion mit Maul- und Klauenseuche zu opfern, um vielleicht irgendwann einmal erbkonstitutionell gefeite und damit u. U. für Zuchtzwecke geeignete Tiere zu entdecken. Da ferner auch hier der Zuchterfolg wegen der Virusmutabilität jederzeit wieder vernichtet werden könnte, bleiben i. a. nur drakonische Ausrottung einmal erkrankter Bestände oder, bei kostbareren Großtieren, Sperrmaßnahmen und aktive Immunisierung als Auswege. Leider wird auch der Immunisierungsschutz wiederum durch die Virusmutabilität nicht selten in Frage gestellt. Es

brauchen nur Virusmutanten mit veränderten serologischen bei gleichbleibenden pathogenen Eigenschaften aufzutreten, dann war die ganze Immunisierung umsonst.

Man wäre, alles in allem, sicherlich nicht böse darüber, wenn eines Tages doch noch billige Chemotherapeutika wenigstens gegen die schlimmsten Viruskrankheiten gefunden würden. Eine günstige Prognose wird aber vorläufig niemand so leichthin stellen können.

VIII. Was ist Virus und woher stammt es?

Es ist nun alles Wesentliche berührt und z. T. sehr eingehend besprochen worden, was zum Thema „Virus" gehört. Trotzdem wird der Leser sich nicht in der Lage fühlen, künftig in knappen Worten Auskunft darüber geben zu können, was Virus ist, sondern wissen, warum das niemand kann, noch jemals können wird. Die Beschreibung eines Virusteilchens für sich allein würde gerade seine charakteristischsten Eigenschaften vollkommen auslassen. Sowie aber diese Eigenschaften geweckt werden und ins Spiel kommen, gibt es kein Virusteilchen mehr! An seine Stelle tritt ein komplexes chemodynamisches System, in welches die verschiedenen Komponenten des Virusteilchens an unterschiedlichen Orten, zu unterschiedlichen Zeitpunkten und mit unterschiedlichen Funktionen eingeschaltet werden, um in Zusammenarbeit mit anderen Komponenten, die dem Teilchen niemals angehörten, eine streng geregelte Tätigkeit zu entfalten. Als Endergebnis solcher Tätigkeit treten wiederum diese langweiligen, weil anscheinend vollkommen passiven und daher nur höchst lückenhaft beschreibbaren Gebilde auf, die man Virusteilchen nennt.

Gleichnis. Am einfachsten ist es vielleicht, auf die Frage „Was ist Virus"? mit einem Gleichnis zu antworten. Man beginnt zunächst mit einem Gleichnis für die Zelle, der die Hauptaufgabe bei jeder Virusreproduktion zufällt, und schildert etwa eine große Maschinenfabrik. Ingenieure und Arbeiter bauen Maschinen nach vorliegenden Plänen und in Arbeitstakten, die aufs sorgfältigste miteinander vernetzt und aufeinander abgestimmt sind. Rohstoffe werden hereingenommen, und die daraus hergestellten Maschinen

dienen teils als Ersatz für abgenutzte, teils als Reserve für Werksfilialen, teils (durch Verkauf, d. h. eine spezielle Art von Energie- und Rohstoffgewinnung) zur Ernährung von Arbeitern und Angestellten, die dadurch „funktionstüchtig“ erhalten werden, wozu auch gehört, daß sie Kinder haben. Ist ein solches Produktionssystem wohl ausbalanciert, dann lebt es ewig und sein „Ausstoß“ an Maschinen und Kindern (künftigen Arbeitern und Angestellten) ist in gleichen Zeitabständen stets gleich groß, es arbeitet also als Ganzes und in allen seinen Teilen arithmetisch. Im Falle einer Überschußproduktion können in jeder Hinsicht komplette und ihm gleichende Tochtersysteme abgespalten, d. h. neue Fabriken gegründet werden. Solange Rohstoffe und Märkte und beschränkt zur Verfügung stehen, können sich solche Neugründungen rhythmisch wiederholen, so daß die Zahl dieser Produktionssysteme und damit ihr Gesamtausstoß zeitlich geometrisch anwächst, obwohl der individuelle Ausstoß jedes einzelnen Systems in allen Phasen arithmetisch ist und bleibt.

Nun stellt man sich vor, in den wohlausgewogenen, zum Selbstzweck gewordenen Kreisprozeß einer der geschilderten Fakriken gerate an irgendeiner Stelle ein Glied hinein, das von dem organisierten Wirbel erfaßt werden und sich daran beteiligen kann, ohne zunächst weiter aufzufallen, obwohl es nicht vollkommen hineinpaßt. Nehmen wir an, es handle sich um eine fehlerhafte Lichtpause aus dem Konstruktionsbüro. Die darin enthaltenen, von den unteren Instanzen für brauchbar angesehenen Anweisungen und Informationen veranlassen diese zu entsprechenden, in sich durchaus sinnvollen und geordneten Umdispositionen der Arbeitstakte an den Fließbändern, und heraus kommt schließlich Stück für Stück (arithmetisch!) eine Serie schöner Maschinen, die nur den einen Fehler haben, daß sie nicht funktionieren und deshalb im Betrieb unnütz und auch sonst unverkäuflich sind. Der Betrieb macht somit bankrott, und nur die schönen Maschinen stehen weiter herum, weil niemand sie brauchen kann. Sie stellen im Gleichnis natürlich Virusteilchen dar.

Die Geschichte läßt sich noch weiter ausspinnen. Ein Konkurrenzunternehmen sieht die attraktiven, herrenlosen Maschinen, die es für ausgezeichnet hält, weil es nichts von dem Bankrott weiß, stiehlt eine davon, läßt sie auseinandernehmen und die

Einzelteile genau abzeichnen, um darauf, weiterhin ahnungslos, mit ihrer Produktion zu beginnen. Die Pleite ist auch hier nicht aufzuhalten, und so geht es jedem Unternehmen, das auf diese Fehlkonstruktionen hereinfällt.

Irrtümer. Fehlkonstruktionen in der Tat! Man hat gute Gründe anzunehmen, daß Virusteilchen ganz wie im Gleichnis erstmalig dadurch entstehen können, daß im Zentralbüro irgendeiner Zelle ein Fehler bei der Kopierung des einen oder anderen der dort aufbewahrten Produktionsrezepte passiert. Ein solcher Fehler braucht keineswegs nur auf die Blockierung eines Fließbandes hinauszulaufen, wie das schon einmal dargelegt wurde (S. 110), sondern könnte auch durchaus dazu führen, daß das ganze Rezept sich jetzt funktionell selbständig macht und plötzlich in viel zu hoher Auflage herstellen läßt. Dasselbe würde geschehen, wenn dieses abgewandelte Rezept, das ja eben ein körperliches, chemische Wirkungen empfangendes und aussendendes Gebilde ist, in eine andere Zelle gleicher oder ähnlicher Konstruktion — diesmal von außen — hineingeriete. Stets würde es hier alles durcheinanderbringen, weil es keine Funktionen zu Nutz und Frommen des Ganzen mehr übernimmt, sondern an dessen Stelle seinen eigenen dürftigen Selbstzweck setzt, bloß noch vervielfältigt zu werden. Damit ist also aus dem ehemals nützlichen Mitglied einer chemischen Arbeitsgemeinschaft ein merkwürdiger chemischer Parasit in Molekülgestalt geworden, der selbst viel zu mager ausgestattet ist, um aus eigenen Kräften irgendetwas zu erreichen, der sich aber blind darauf verlassen kann, daß wohlorganisierte Arbeitsgemeinschaften mit gleicher Blindheit auf ihn hereinfallen werden, weil sie chemischen Gesetzen gehorchen müssen, also kausalen und nicht finalen.

Ausreißer. Es ist gar nicht einmal nötig, daß allein Kopierungsfehler aus einer brauchbaren zellulären Komponente einen chemischen Parasiten machen. Es könnte durchaus sein, daß ein und derselbe molekulare Komplex sich in dem einen Zelltyp, in den er normalerweise hineingehört, ganz brav und nützlich benimmt, ja hier geradezu unentbehrlich ist, während er, zufällig in einen anderen hineinverfrachtet, in dessen Organisation er nicht ganz hineinpaßt, hier nur noch die Parasitenrolle spielen kann. Solche Verfrachtungen können leicht auf alle möglichen Arten

geschehen. Besonders bei Pflanzen, aber auch bei Tieren, werden fraglos dauernd durch Blattläuse, Zikaden, Mücken und ähnliche Insekten *irgendwelche* Zellbestandteile (nicht nur Viren!) von der einen Zelle in die andere transportiert und auf diese Weise nicht Zusammenpassendes miteinander vermischt, wenn diese Tiere verschiedene Arten von Wirtsorganismen nebeneinander bevorzugen.

Natürlich können stets nur Zellbestandteile mit „Rezeptcharakter" — man sollte nicht mehr zu apodiktisch sagen: „selbstvermehrungsfähige" Zellbestanteile (S. 158) — eine Chance haben, auf die eine oder andere Weise Viruscharakter anzunehmen. Einfache Enzymmoleküle oder sonstige chemische Produkte des Zellstoffwechsels mit dem Kennzeichen von reinen Nebengleis-Produkten ohne unmittelbarste Rückkoppelungswirkung auf ihre individuelle Reproduktion haben keine Aussicht, in ihrem angestammten oder in einem fremden Milieu zu Parasiten zu werden. Der Rezeptcharakter kommt höchstwahrscheinlich nur *nucleinsäurehaltigen* und damit auch *mutationsfähigen* Zellkomponenten zu, und es ist somit klar, daß auch durch zunächst rein zufällige Verfrachtung aus dem einen in einen anderen Zelltyp zu Viren gewordene, chemische Einheiten infolge Mutation *weitere Abwandlungen* erfahren können. Die sofort einsetzenden Selektionsmechanismen sorgen dann dafür, daß die für eine Propagierung fürderhin geeignetsten Mutanten alsbald die Oberhand gewinnen, und so kann es zu einer raschen Weiterentwicklung eines Virus, fort von seiner Urform, kommen, bis es schließlich unmöglich wird, die Urform überhaupt noch in ihm zu erkennen.

Aus diesem Grunde fällt es leider sehr schwer, exakt zu beweisen, daß die Viren ihren Ursprung in den beiden eben aufgezeigten Quellen haben, die offensichtlich unerschöpflich sind und auch heute noch jeden Augenblick neue Virusarten und damit auch neue Viruskrankheiten entstehen lassen könnten. Es gibt Anhaltspunkte dafür, daß dies wirklich geschieht, und auf jeden Fall ist derzeit keine plausiblere Erklärung für den Ursprung der Viren denkbar.

Phantasien. Anzunehmen, daß die Viren „Urformen des Lebens" sind, wie immer wieder behauptet wird — diesen Kummer wird mir hoffentlich kein Leser dieses Büchleins bereiten.

Zellen mit ihrer gegenüber einem Virusteilchen unerhört komplexen und vor allem *dynamischen* Organisation sind die unabdingbare *Voraussetzung* für die Propagierung von Virusteilchen, und das Leben beginnt erst auf dem zellulären Niveau. Es ist ohne eine Gemeinschaftsleistung sehr vieler chemischer Komponenten gar nicht denkbar. Selbst wenn aus irgendeinem „Urschleim" oder irgendeiner „Ursuppe" in spontanem „Urzeugungsakt" jemals so etwas wie ein Virusteilchen hervorgegangen sein sollte: Ohne gleichzeitige Anwesenheit von lebenden Zellen würde es, einsam und allein, bestenfalls bis in alle Ewigkeit geblieben sein, was und wie es war. Solche Vorstellungen von der Urzeugung beruhen generell auf der Annahme, daß es „selbstvermehrungsfähige Moleküle" gibt oder geben kann. Gerade die Forschung auf dem Virusgebiet ist im Begriff, diesen Gedanken mehr und mehr zu zerpflücken. Es sieht so aus, als sei *jede* chemische Reproduktionsleistung an das Operieren mehrstufiger Zyklen gebunden, die das *gleichzeitige* Vorhandensein *mehrerer* aufeinander abgestimmter Glieder von mehr oder weniger komplizierter Struktur erfordern und womöglich gar das zu reproduzierende Gebilde zunächst einmal vernichten müssen (S. 159), ehe damit begonnen werden kann, neue Exemplare davon herzustellen.

Man beschäftigt sich zwar gelegentlich damit, solche „Ursuppen" künstlich herzustellen. Tatsächlich läßt sich zeigen, daß in einer Mischung einfachster Stoffe wie Wasserdampf, Methan, Ammoniak und Wasserstoff, also in einer Art Uratmosphäre, wie sie die Erde vielleicht vor Jahrmilliarden umhüllt hat, unter dem Einfluß elektrischer Entladungen relativ simple organische Verbindungen, z. B. auch Aminosäuren, entstehen können. Das ist zweifellos sehr interessant, aber Aminosäuren sind noch lange keine Proteine, und selbst eine Mischung irgendwie spontan entstandener Proteine und Nucleinsäuren wäre eo ipso noch lange nicht geeignet, sich selbst erhaltende, chemodynamische Zyklen zu konstituieren. Entweder sind sämtliche genau zusammenpassenden Glieder eines kompletten Zyklus spontan auf einen Schlag da und umeinander versammelt, ein denkbar unwahrscheinliches Ereignis, dann kann das Leben losgehen — oder aber es bleibt auch die reichhaltigste Mischung beliebig komplizierter Moleküle was sie ist: eine Ansammlung von Stoffen! Damit ist in spezieller

Form ein ganz allgemeines, ungelöstes Problem biologischer Evolution ausgesprochen. Man kleidet es gern in die Form der tiefsinnigen Scherzfrage, was wohl eher dagewesen sei, die Henne oder das Ei? Es darf ruhig behauptet werden, daß man im Bereich der exakten Naturwissenschaften vorläufig nicht einmal einen Zipfel des Urzeugungsproblems am richtigen Ende erwischt hat. Das gilt selbstverständlich erst recht von den Metaphysikern unter den Urzeugern, die selbsterfundene „geistige Ordnungsprinzipien" als des Rätsels Lösung angelegentlich empfehlen möchten.

Während also die Viren zum Problem der Urzeugung allem Anschein nach nicht viel beisteuern, haben sie uns umso mehr geholfen, das „Rätsel des Lebens" in anderer Hinsicht wirklich lösen zu lernen, nämlich die Funktionsweise fertig vorgefundener, lebender Systeme auf der untersten Stufe zu ergründen. Diesem Rätsel gegenüber kommen wir mehr und mehr in die relativ günstige Lage, in der sich jemand von vornherein befindet, der mit Leidenschaft etwa Kreuzworträtsel löst. Er kennt wenigstens das Prinzip, nach dem sein Rätsel gebaut ist. Auch wir dürfen annehmen, das Prinzip unseres Rätsels mittlerweile ganz gut zu kennen, so daß uns nur noch die Aufgabe bleibt, nach den passenden, in das Schema einzusetzenden Schlüsselwörtern zu suchen, was freilich noch sehr viel Arbeit und Mühe kosten und mancher genialen Intuition bedürfen wird.

Vor hundert Jahren war die Situation viel hoffnungsloser. Rebus, Anagramm, Rösselsprung oder magisches Quadrat (um im Bilde zu bleiben) — alle Möglichkeiten bis in die profundeste vitalistische Metaphysik hinein standen de facto offen und fanden ihre fanatischen Vertreter, die auch alle mit ihren Lösungsversuchen zu scheinbar klaren Resultaten gekommen zu sein glaubten. Verwunderlich ist das nicht, wenn man bedenkt, wieviel Zahlenmystik, astrologischer Tiefsinn und sonstige geheimnisvolle Beziehungen sich sogar aus so einfachen Objekten wie z. B. der Cheopspyramide herauslesen lassen und auch wirklich herausgelesen wurden, einfach in Ermangelung jedes festen Anhaltspunktes für die wirkliche Bedeutung des merkwürdigen Bauwerks und seiner Abmessungen.

Am besten stellt man sich allemal auf den Standpunkt, daß jedes Problem zu seiner gültigen Lösung erst reif sein muß, und daß

vorher nicht viel Vernünftiges dazu zu sagen ist, wobei es dennoch nichts schaden kann, gesammelte Erfahrungstatsachen ab und zu Revue passieren zu lassen und daraufhin zu untersuchen, ob sie inzwischen besser geeignet sind, bewußt offen gelassene Fragen zu beantworten. Freilich gehört dazu eine gewisse Selbstüberwindung, denn wer möchte nicht Fragen, die ihn bedrängen, vorsichtshalber noch zu seinen Lebzeiten beantwortet sehen?

Sachverzeichnis

Abbildungsnachweis

Abb. 1a u. b. BÜNNING, E.: Lehrbuch der Pflanzenphysiologie, Bd. 2/3. Heidelberg: Springer 1953 (nach MELCHERS et al.).
Abb. 2, 6, 10, 15, 16. SCHRAMM, G.: Die Biochemie der Viren. Heidelberg: Springer 1954 .
Abb. 3. MARKHAM, R., K. M. SMITH u. R. W. G. WYCKOFF: Nature **161,** 760 (1948).
Abb. 4. Umgezeichnet nach BEVERIDGE, W. I. B. u. F. M. BURNET: The Cultivation of Viruses and Rickettsiae in the Chick Embryo. London: H. M. Stationery Office 1946/1953.
Abb. 5. Original von Herrn Dr. M. SPRÖSSIG, Jena.
Abb. 7, 11, 17. Eigene Aufnahmen.
Abb. 8. DULBECCO, R.: Proc. Nat. Acad. Sci. **38,** 747 (1952) (s. auch LURIA, S. E.: General Virology. New York: John Wiley and Sons 1953).
Abb. 9. BAWDEN, F. C.: Plant Viruses and Virus Diseases, 3. Ed. Waltham, Mass., USA: Chronica Botanica Comp. 1950.
Abb. 12. SCHAFFER, F. L., u. C. E. SCHWERDT: Proc. Nat. Acad. Sci. **41,** 1020 (1955).
Abb. 13. SCHWERDT, C. E., R. C. WILLIAMS, W. M. STANLEY, F. L. SCHAFFER u. M. E. MCCLAIN: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **86,** 310 (1954).
Abb. 14. HERRIOTT, R. M., u. J. L. BARLOW: J. gen. Physiol. **36,** 17 (1953).
Abb. 18, 19, 20. WEIDEL, W., u. G. KELLENBERGER: Biochim. et biophys. Acta **17,** 1 (1955).
Abb. 21. PENSO, G.: VI. Internat. Kongr. für Mikrobiologie, Rom 1953. Symposium „Virus u. Zelle".
Abb. 22. SCHRAMM, G., G. SCHUMACHER u. W. ZILLIG: Nature **175,** 549 (1955).
Abb. 23. FRASER, D., u. R. C. WILLIAMS: Proc. Nat. Acad. Sci. **39,** 750 (1953).
Abb. 24. WATSON, J. D., u. F. H. C. CRICK: Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. **18,** 123 (1953).
Abb. 25. Original von Herrn Dr. E. KELLENBERGER, Genf.
Abb. 26. HOTZ, G., u. W. SCHÄFER: Z. Naturforschg. **10b,** 1 (1955).
Abb. 27. Viruses 1950. Ed. by M. DELBRÜCK, California Institute of Technology. Pasadena 1950.